

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID
ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR
DEPARTAMENTO DE TEORÍA DE LA SEÑAL Y
COMUNICACIONES



Ingeniería de Telecomunicación

Proyecto Fin de Carrera

**“Determinación de la percepción de un estímulo
doloroso a partir de la actividad EEG
pre-estímulo”**

Autor: Vanesa Soto León
Director: Dr. Antonio Oliviero
Tutor: Dr. Manuel Martínez Ramón
Abril 2011

*“Y todas las personas viven, no en virtud del
cuidado que tengan de sí mismas, sino por el
cariño que otras sienten por ellas”*

LEÓN TOLSTOI (1828-1910)

Resumen

Este proyecto fin de carrera forma parte de un conjunto de líneas de investigación que el Hospital Nacional de Paraplégicos lleva a cabo en el campo del dolor.

El proyecto que se ha desarrollado tiene un objetivo fundamental, la demostración de que se puede determinar la percepción de un estímulo doloroso a partir de la actividad electroencefalográfica (EEG) pre-estímulo. Para ello, se han realizado unos registros EEG junto con estimulación eléctrica y estimulación láser CO₂ para luego realizar un análisis frecuencial exhaustivo de dichos registros.

Una parte muy importante del análisis de los registros EEG fue la extracción de artefactos, para cuyo caso se utiliza principalmente Análisis de Componentes Independientes (ICA). Gracias a esta técnica se pueden descomponer los datos cerebrales obtenidos por los registros de EEG y se separan las señales no cerebrales de las cerebrales que han sido captadas en los registros.

En este proyecto se utilizará para estimar ICA el algoritmo de aprendizaje no supervisado *Infomax*. En este algoritmo se maximiza la información mutua. Esto se consigue cuando se maximiza la entropía. El algoritmo *Infomax* encuentra las componentes independientes que son fisiológicamente verosímiles, funcionalmente distintas, y a menudo tienen semejanzas espaciales y funcionales en los conjunto de datos, sesiones y sujetos.

De la experimentación realizada en este proyecto se puede concluir que el estado de activación cerebral está implicado en la codificación de un estímulo térmico en un estímulo doloroso.

Índice General

Resumen	I
Índice General.....	II
Índice de Figuras	V
Índice de Tablas.....	VII
Introducción	1
Electroencefalografía.....	4
2.1. Introducción.....	4
2.2. Principios de Electrofisiología Cerebral: Generación de Campos Eléctricos ..	5
2.3. Electroencefalograma Normal Durante la Vigilia	6
2.3.1. Ritmo α	6
2.3.2. Ritmo β	7
2.3.3. Actividad θ	7
2.3.4. Actividad δ	7
2.4. Electroodos	8
2.4.1. Electroodos de Cuero Cabelludo	8
2.4.2. Sistema Internacional 10-20 de Colocación de Electroodos	9
2.5. Derivaciones y Montajes	10
2.5.1. Derivaciones	10
2.5.2. Montajes	12
2.6. Amplificadores	12
2.7. Digitalización.....	13
2.8. Artefactos.....	13
2.9. Filtros	13
2.10. Sensibilidad	14
2.11. Técnicas de Análisis	15
2.11.1. Análisis Temporal - Potenciales Evocados	16
2.11.2. Análisis de las Oscilaciones Cerebrales	18

Análisis de Componentes Independientes	20
3.1. Introducción.....	20
3.2. El Problema de Separación de Fuentes	20
3.3. Definición	22
3.4. Ambigüedades de ICA	23
3.5. Concepto de Independencia Estadística	23
3.5.1. Definición y Propiedades Fundamentales.....	23
3.5.2. Las Variables Incorreladas son Parcialmente Independientes.....	24
3.5.3. Variables Gaussianas en el Entorno de ICA.....	24
3.6. Medidas de Independencia y No-Gaussianidad	25
3.6.1. Curtosis.....	25
3.6.2. Negentropía	26
3.6.3. Minimización de Información Mutua	27
3.7. Preprocesado para ICA.....	27
3.7.1. Centrado	27
3.7.2. Blanqueo.....	27
3.8. Aplicaciones de ICA.....	28
3.9. Algoritmo ICA: Infomax	28
El Dolor.....	31
4.1. Características de la Sensación de Dolor.....	31
4.2. Nocicepción	32
4.3. Nociceptores	32
4.4. Fibras Aδ y C.....	34
4.5. Sistemas de Inhibición del Dolor.....	36
4.6. Tipos de Dolor	37
Relaciones Experimentales	39
5.1. Osciladores Cerebrales y Dolor.....	39
5.2. Estimulación Cutánea con Láser CO ₂	40
5.3. Potenciales Evocados del Estímulo Láser (LEP)	40
5.4. Electroencefalografía y Láser.....	40
Resultados Experimentales.....	42
6.1. Entorno Experimental.....	42
6.1.1. Sujetos.....	42
6.1.2. Electroencefalograma	42
6.1.3. Estimulación Láser y Estimulación Eléctrica	43
6.1.4. Registro Láser y Eléctrico	43
6.1.5. Montaje Experimento	44
6.2. Experimentos	45
6.2.1. Preprocesado de los Datos.....	45
6.2.1.1. Eliminación de Artefactos	46
6.2.1.2. Formación de Canales Bipolares	49
6.2.2. Análisis de los Datos	51
6.2.2.1. Clasificación de Estímulos	52

6.2.2.2.	Tiempos de Reacción.....	53
6.2.2.3.	Análisis de Frecuencia.....	55
6.3.	Resultados.....	59
6.3.1.	<i>Análisis Estadístico</i>	59
6.3.2.	<i>Recopilación de Resultados</i>	63
Conclusiones y Líneas Futuras.....		66
7.1.	Conclusiones.....	66
7.1.1.	<i>Trabajo Previo</i>	66
7.1.2.	<i>Puesta en Marcha y Adquisición del Conocimiento</i>	67
7.1.3.	<i>Resultados Iniciales</i>	68
7.1.4.	<i>Resultados Finales</i>	68
7.2.	Líneas Futuras	68
7.2.1.	<i>Campo de la Medicina</i>	69
7.2.2.	<i>Campo de la Ingeniería</i>	69
Anexo A		70
Anexo B.....		74
Presupuesto		78
Glosario		81
Bibliografía.....		82

Índice de Figuras

Figura 1: Ritmos normales en electroencefalografía.....	7
Figura 2: Sistema 10-20 internacional de distribución de electrodos sobre la superficie de la cabeza.....	10
Figura 3: Análisis del EEG en el dominio de la frecuencia: lo que se muestra es un espectro de frecuencia de un fragmento de EEG, que releva la potencia espectral con que cada una de las bandas de frecuencia está presente en el registro.	16
Figura 4: Análisis temporal de potenciales evocados. Se han identificado en sucesivos momentos temporales los componentes de PE que caracterizan el trazado: N1, P2, N2 y P3. Un programa informático adecuado devuelve los valores exactos de latencia de cada uno de estos componentes.	17
Figura 5: “Cocktail-Party Problem”	21
Figura 6: Señales originales [25]	22
Figura 7: Mezcla de las señales originales observadas en la Figura 6 [25].....	22
Figura 8: Distribución multi-variable de dos variables gaussianas independientes	25
Figura 9: Vías del dolor desde el receptor hasta la percepción	33
Figura 10: Vía espinotalámica.....	35
Figura 11: Vía espinomesencefálica.....	36
Figura 12: Paradigma experimental.....	44
Figura 13: Montaje láser.....	44
Figura 14: Montaje eléctrico.....	45
Figura 15: Registro EEG con System Plus.....	47
Figura 16: Registro EEG exportado a Matlab con el software EEGLAB.....	47
Figura 17: Componentes independientes después de realizar el análisis ICA	48
Figura 18: Densidad espectral de potencia de dos artefactos: artefacto muscular creado por la mandíbula (a) y artefacto creado por movimientos oculares (b).....	48
Figura 19: EEG limpio de artefactos	49
Figura 20: Localización de canales bipolares.....	49
Figura 21: Canales bipolares	50
Figura 22: Señal promedio de las señales EEG bipolares	50
Figura 23: Señales bipolares con el promedio eliminado.....	51
Figura 24: Tiempo de reacción del experimento láser (izquierda) y del experimento eléctrico	55
Figura 25: Análisis de frecuencia del experimento con estímulos láser.....	57

Figura 26: Análisis de frecuencia del experimento con estímulos eléctricos.....	58
Figura 27: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística del promedio de todos los canales en el experimento láser.	59
Figura 28: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística para las distintas zonas del cerebro en el experimento láser.....	61
Figura 29: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística del promedio de todos los canales en el experimento eléctrico.	62
Figura 30: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística para las distintas zonas del cerebro en el experimento eléctrico.	63
Figura 31: Resultados finales en el experimento láser	64
Figura 32: Punto en el que llega el estímulo a corteza cerebral	64
Figura 33: Resultados finales en el experimento eléctrico	65

Índice de Tablas

Tabla 1: Tipos y principales características de las fibras del nervio periférico.....	34
Tabla 2: Distribución de los estímulos en los registros láser	53
Tabla 3: Distribución de los estímulos en los registros eléctricos.....	53
Tabla 4: Tiempo de reacción en milisegundos en los registros láser	54
Tabla 5: Tiempo de reacción en milisegundos en los registros eléctricos.....	54
Tabla 6: Correspondencia entre zonas cerebrales y canales bipolares	60
Tabla 7: Análisis Estadístico del promedio de todos los canales en el experimento láser	70
Tabla 8: Análisis Estadístico de la zona <i>Left</i> en el experimento láser.....	71
Tabla 9: Análisis Estadístico de la zona <i>Right</i> en el experimento láser	71
Tabla 10: Análisis Estadístico de la zona <i>Central</i> en el experimento láser.....	72
Tabla 11: Análisis Estadístico de la zona <i>Frontal</i> en el experimento láser.....	72
Tabla 12: Análisis Estadístico de la zona <i>Occipital</i> en el experimento láser	73
Tabla 13: Análisis Estadístico del promedio de todos los canales en el experimento eléctrico	74
Tabla 14: Análisis Estadístico de la zona <i>Left</i> en el experimento eléctrico	75
Tabla 15: Análisis Estadístico de la zona <i>Right</i> en el experimento eléctrico	75
Tabla 16: Análisis Estadístico de la zona <i>Central</i> en el experimento eléctrico	76
Tabla 17: Análisis Estadístico de la zona <i>Frontal</i> en el experimento eléctrico	76
Tabla 18: Análisis Estadístico de la zona <i>Occipital</i> en el experimento eléctrico.....	77
Tabla 19: Costes asociados al material utilizado en la realización del proyecto.....	79
Tabla 20: Costes asociados a los honorarios.	80
Tabla 21: Coste total del proyecto	80

Capítulo 1

Introducción

El dolor constituye un problema de gran magnitud, constituye un problema tanto social como individual, en términos de sufrimiento del paciente, el impacto sobre sus familias, el tiempo de trabajo perdido, los gastos médicos, los costes asociados con las indemnizaciones de la incapacidad y la sobreutilización de los servicios del cuidado de la salud [1].

En un principio, el dolor era considerado como un fenómeno simple, una sensación resultante de una estimulación nociva. Se consideraba que su intensidad era proporcional a la magnitud de la lesión, producto final de un sistema lineal de transmisión sensorial. Sin embargo, la insuficiencia del modelo médico para la explicación del dolor tiene como consecuencia la consideración de otros fenómenos que trascienden criterios meramente biológicos y fisiológicos, lo que contribuye a acrecentar el interés de otros ámbitos científicos en el tema en cuestión [2].

Hoy día el dolor es concebido como un fenómeno multidimensional tal y como se refleja en la definición aportada por la International Association for the Study of Pain [3]:

“(el dolor) es, incuestionablemente, una sensación en una parte o partes del cuerpo pero, igualmente, se trata siempre de una experiencia perceptiva y subjetiva desagradable y, por tanto, emocional, resultante de un amplio número de factores: biológicos, psicológicos y sociales” (p.217).

Si se tienen en cuenta las dificultades para establecer bases bioquímicas y neurofisiológicas en la percepción del dolor se acaba concluyendo que se trata de un campo de investigación donde todavía queda mucho por hacer.

La década anterior (1990-1999) fue declarada como ‘década del cerebro’. El extraordinario desarrollo tecnológico importado de otras ciencias nos ha brindado la oportunidad de conocer un poco más de cerca el funcionamiento del cerebro humano

mediante el uso de nuevas técnicas no invasivas. Aunque han sido las técnicas de neuroimagen las que han evolucionado de forma más espectacular en los últimos años, no han restado interés por encontrar nuevos métodos de análisis de la actividad eléctrica cerebral. La principal aportación de las técnicas de registro electrofisiológico es, sin duda, su importante resolución temporal, aspecto que hoy en día no ha podido ser superado por ninguna de las técnicas existentes, incluida la resonancia magnética funcional [4].

Entre los métodos de análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral (EEG), el más conocido y utilizado es, sin duda, el análisis espectral. Su aplicación proporciona información sobre la distribución topográfica de la potencia espectral contenida en un determinado intervalo de frecuencia. Esta técnica nos permite conocer, por lo tanto, el grado de activación de las diferentes áreas corticales involucradas en la generación de una actividad determinada.

La actividad extracortical contribuye de forma notable en los registros EEG. El electrooculograma (EOG), la actividad muscular y el electrocardiograma son las fuentes biológicas no corticales más importantes. En el procesado de los datos EEG es muy importante el tratamiento preciso de estos artefactos que contaminan las señales de EEG y que podrían llevar a resultados y conclusiones erróneos. El artefacto más relevante corresponde al movimiento ocular.

Para minimizar los artefactos se puede usar el Análisis de Componentes Independientes (ICA), que fue desarrollado en el contexto de la Separación Ciega de Fuentes con el objetivo de obtener componentes fuente que sean aproximadamente independientes. El ICA proporciona un método para la reducción de artefactos donde no es necesario ni un modelo preciso del proceso que genera los artefactos, ni de la observación específica de segmentos que contengan principalmente el artefacto [5]. Por todo esto, se puede usar este análisis para identificar las componentes artefactuales, y reconstruir las señales de EEG sin artefactos.

El objetivo de este proyecto fue estudiar los cambios oscilatorios en el EEG que preceden a un estímulo láser CO₂ y/o estimulación eléctrica en individuos sanos. Para este objetivo se utilizarán una serie de métodos para limpiar nuestros registros EEG y de esta forma poder hacer un buen análisis de los EEG.

Gracias a este estudio se ha podido corroborar la hipótesis inicial, un estímulo producido por láser CO₂ a intensidad umbral (intensidad de estimulación que produce sensación de calor en cerca del 50% de los estímulos y sensación de dolor en el otro 50%) produce diferentes sensaciones dependiendo del estado del EEG inmediatamente antes del estímulo.

El trabajo que se presenta se organiza del siguiente modo:

- En el capítulo 2 se presentan las bases neurofisiológicas de la electroencefalografía, las bases tecnológicas de los registros electroencefalográficos, las técnicas de adquisición de los registros electroencefalográficos, los conceptos electrónicos de los aparatos de registro y las técnicas de análisis de los registros electroencefalográficos.

- En el capítulo 3 se describe el Análisis de Componentes Independientes, también conocido por *Independent Component Analysis*, ICA. Para entender bien este análisis en este capítulo se muestran los conceptos de independencia estadística, las medidas de independencia y no gaussianidad y el preprocesado que se hace a los datos antes de realizar el análisis ICA. En este capítulo también se muestra el algoritmo ICA que se utilizará, *Infomax*. El objetivo que se busca en este proyecto al usar esta técnica es el de conseguir unos registros EEG limpios de artefactos.
- En el capítulo 4 se habla del dolor, sus características, cómo se genera, los tipos de dolor y los sistemas de inhibición del dolor.
- En el capítulo 5 se habla de las relaciones experimentales, que no es más que hablar de la relación que hay entre las oscilaciones cerebrales y el dolor. Se explica la estimulación con láser CO₂ y también se ve la relación entre la electroencefalografía y la estimulación láser.
- En el capítulo 6 se muestra el entorno experimental con el que se ha trabajado. Lo principal ha sido explicar la metodología utilizada; sujetos, EEG, estimulación láser/eléctrica, registro láser/eléctrico y montaje del experimento. En este capítulo también se muestra el preprocesado de datos, en este preprocesado se realiza la eliminación de artefactos y la formación de canales bipolares. Además, en este capítulo se muestra cómo se clasifican los estímulos y cómo se calcula el tiempo de respuesta. Para completar el capítulo se presentan los resultados obtenidos a lo largo del proyecto haciendo análisis de frecuencia y análisis estadístico.
- En el capítulo 7 se expondrán las conclusiones y se trazarán las líneas futuras de trabajo.

Finalmente, se ha incluido un apéndice con los resultados obtenidos al realizar la estadística de los experimentos, un presupuesto que detalla el coste global aproximado del proyecto expuesto y notas referenciales de documentos que completan lo expuesto a lo largo de todo el documento.

Capítulo 2

Electroencefalografía

2.1. Introducción

La electroencefalografía es el registro y evaluación de los potenciales eléctricos generados por el cerebro y obtenidos en la superficie del cuero cabelludo [6]. La actividad eléctrica cerebral es consecuencia de las corrientes iónicas generadas por los diversos procesos bioquímicos a nivel celular. La electroencefalografía es el resultado de la suma temporal y espacial de los potenciales postsinápticos procedentes de las neuronas piramidales orientadas verticalmente en la corteza cerebral [7] y fue puesta de manifiesto tras los estudios del británico Richard Caton en 1875 [6]. Hans Berger publicó los primeros resultados de sus mediciones en seres humanos en 1929 y acuñó el término electroencefalograma (EEG). A partir de este momento, el EEG experimentó un progresivo reconocimiento hasta llegar a ser totalmente aceptado como método de exploración de las funciones cerebrales en estados normales y patológicos, gracias principalmente a los trabajos en los años treinta de Adrian y Mathews y meses después de Jasper y Carmichael sobre la generación del ritmo α en la corteza occipital.

La actividad del EEG tiene una amplitud pequeña, del orden de 5 μV a 200 μV , lo que implica que estas señales son difíciles de registrar y pueden distorsionarse con facilidad. Además, la actividad eléctrica cerebral debe involucrar de forma sincrónica una zona de corteza relativamente extensa (aproximadamente 6 cm^2) para que los potenciales cerebrales puedan registrarse en el cuero cabelludo [8].

Al igual que en otros ámbitos de la ciencia y la tecnología, la metodología digital ha revolucionado la práctica médica y el EEG, ya que permite la medición cuantificada y precisa de los distintos aspectos de amplitud, latencia de las puntas epileptiformes, caracterización de los componentes de frecuencia y la detección automática de patrones [9].

Durante el último decenio se ha producido un desarrollo espectacular de las técnicas de neuroimagen y funcionales, como la resonancia magnética (RM) con sus variantes o la tomografía de emisión de positrones (PET). Sin embargo, al contrario de lo que muchos pronosticaban, la llegada de estas técnicas no ha conseguido relegar al EEG a un papel secundario. Antes bien al contrario, el EEG todavía goza de extraordinaria vigencia en el estudio de las neurociencias, dado que es el único instrumento de que disponemos para aproximarnos realmente al funcionamiento cerebral en tiempo real, es decir, a escala del milisegundo. En los últimos decenios se ha vuelto a dar nuevo brío a esta perspectiva neurofisiológica, se ha revitalizado el uso del EEG e incluso se ha permitido desarrollar mecanismos de integración entre métodos funcionales como la resonancia magnética funcional (fMRI) y métodos neurofisiológicos (EEG).

Es evidente que para poder extraer toda la información que es capaz de aportar el EEG, es necesario poseer un adecuado conocimiento de los sustratos de la dinámica de esta actividad a nivel celular.

2.2. Principios de Electrofisiología Cerebral: Generación de Campos Eléctricos

La señal de EEG es generada básicamente por la suma de actividad eléctrica de distintas poblaciones neuronales, con una modesta contribución de las células gliales. Se trata, por tanto, de una estimación del comportamiento colectivo de los diversos grupos neuronales. Dado que las neuronas son células excitables dotadas de propiedades eléctricas intrínsecas características y que la abundante comunicación interneuronal está mediada por procesos electroquímicos en las sinapsis, se deduce que estas neuronas pueden generar potenciales eléctricos y magnéticos que pueden ser registrados a cierta distancia de sus fuentes de producción. Por consiguiente, esos campos eléctricos y magnéticos pueden ser registrados bien a corta distancia de sus fuentes generadoras, lo que se conoce como EEG local o *campos locales de potencial eléctrico* o *local field potentials* (LFPs), bien desde la superficie de la corteza cerebral o electrocorticograma (ECoG) o incluso por medio de electrodos en el cuero cabelludo, el EEG de superficie.

La actividad espontánea del cerebro y la evocada por cualquier estímulo pueden ajustarse (a partir del análisis de densidad de corriente) a un modelo de dipolo equivalente. Cuando múltiples células piramidales se activan sincrónicamente, sus vectores de activación se suman produciendo un vector cuyo valor resulta de la suma de los vectores activados de forma simultánea. Sin embargo, el potencial que genera una neurona individual es demasiado pequeño para poder ser detectado en el exterior, siendo necesaria la suma de la activación de al menos unas 30.000 neuronas para poder detectar este campo en el exterior. Además no sólo se requiere la activación sincrónica de un destacado número de neuronas, sino que éstas deben estar dispuestas con una particular orientación en el tejido cerebral.

Los principales responsables de las ondas registradas en el EEG son los potenciales postsinápticos (PPS). Aunque los potenciales de acción (PA) son de mayor amplitud, los PPS poseen una mayor duración (10 a 30 veces más) y afectan a una superficie más extensa de membrana, haciendo posible su suma, tanto a nivel temporal como espacial. El origen de las corrientes iónicas más importantes procede de cambios de conductividad en la membrana celular, causada tanto por procesos intrínsecos de la

membrana como por acciones sinápticas. El cambio neto resultante de estos procesos puede ser una corriente iónica tanto positiva como negativa dirigida al interior de la neurona. Estas corrientes se compensan gracias a corrientes que fluyen en el medio circundante, ya que no existen estructuras en las que se pueda producir una acumulación de carga.

La actividad registrada con el EEG corresponde principalmente a estas corrientes de volumen de actividad extracelular. Este tipo de actividad está regulada por leyes físicas básicas como las leyes de Ohm o Maxwell.

2.3. Electroencefalograma Normal Durante la Vigilia

La actividad electroencefalográfica se divide, según la frecuencia de los potenciales, en cuatro grupos que se designan con letras griegas: α (8 a 13 ciclos por segundo o Hz), β (mayores de 13 Hz), θ (4 a 7 Hz) y δ (bajo 4 Hz) (Figura 1). En el EEG de superficie estas ondas tienen un tamaño que se ubica en el nivel de los microvoltios (μV); su amplitud es baja si la tensión no excede de 20 μV , mediana si oscila entre 20 y 50 μV y grande si es de 50 μV . En general las frecuencias más rápidas tienen menor amplitud. En el adulto, el EEG de vigilia muestra una mezcla de diversos potenciales, principalmente α y β , que se estructuran rítmica o semirrítmicamente. La actividad de la mitad anterior es más rápida (rango β) y de baja amplitud, mientras que en regiones posteriores los potenciales son más lentos (rango α) y su tensión es mayor, generalmente de tamaño medio. Normalmente, esta última actividad muestra oscilaciones de forma y tamaño, tanto de forma espontánea como en relación con determinados estímulos. Pueden presentarse frecuencias más lentas, de rango θ , en adultos jóvenes normales, en regiones anteriores, pero no como un ritmo constituido sino rara vez, como potenciales aislados, generalmente de baja amplitud. Es el conjunto de estos elementos, y no sólo la presencia de potenciales en un cierto intervalo de frecuencias, lo que permite establecer la normalidad de un registro de vigilia.

En los niños y adolescentes el EEG de vigilia tiene esencialmente la misma estructura. Muestra, sin embargo, algunas variaciones, principalmente presencia de actividad θ y mayor amplitud del ritmo posterior de base, el que además presenta una regulación lenta.

Aunque debiera ser siempre fácil reconocer conductualmente el estado de vigilia y contar con esta información al interpretar un registro, a veces puede plantear problemas su plena identificación electroencefalográfica, si aparecen, por ejemplo, lentificaciones o variantes de aspecto agudo, que si el paciente está soñoliento pueden interpretarse como normales. En ese sentido, hay dos elementos que, si bien no corresponden propiamente a actividad de origen cerebral, sí son potenciales biológicos que ayudan a reconocer la vigilia: los movimientos oculares rápidos y la actividad miógena, que aparece intermitentemente. Los primeros tienen su máxima representación en los electrodos dispuestos más anteriormente Fp1, Fp2, como deflexiones de amplia tensión y forma triangular, presentes siempre de forma espontánea durante la vigilia. En su mayoría corresponden a los movimientos verticales que acompañan al parpadeo.

2.3.1. Ritmo α

La actividad electroencefalográfica que descubriera Berger en 1929 estaba compuesta por potenciales rítmicos que variaban en torno a los 10 Hz y a los que él mismo denominó α . Esta actividad caracteriza el registro durante la vigilia y el reposo y se atenúa con la

actividad visual o mental. Debe distinguirse, sin embargo, la mera actividad α (frecuencias entre 8 y 13 Hz) del llamado ritmo α , que es propiamente el registro electroencefalográfico de la vigilia; este último se caracteriza no sólo por contener ondas de esa frecuencia sino también por presentar una distribución espacial y, una reactividad características. La definición establecida por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (IFSECN) refleja con claridad estos elementos: «Ritmo a 8-13 Hz, que se representa en la vigilia en la región posterior, con mayor tensión en las áreas occipitales. Su amplitud es variable, generalmente inferior a 50 μ V en los adultos. Se aprecia mejor en condiciones de relajación física y relativa inactividad mental, y es bloqueado o atenuado por la actividad visual o mental» [10].

2.3.2. Ritmo β

Esta actividad ya fue reconocida por Berger, quien le dio su nombre. Se reconocen bandas β de 13 a 18 Hz, de 18 a 25 Hz y en torno a 25 Hz. Casi todos los sujetos normales presentan esta actividad en regiones anteriores, en el intervalo de 18 a 25 Hz, de una tensión habitualmente menor de 20 μ V. Esta actividad también puede mostrar asimetrías, de magnitud semejante a las observadas con el ritmo α y sin significación patológica. Su distribución es frontocentral y puede haber reactividad ante estímulos táctiles y actividad motora de las extremidades contralaterales. Al iniciar las etapas superficiales de sueño pueden hacerse mas notorios los ritmo β .

2.3.3. Actividad θ

Estos ritmos aparecen en la corteza límbica, en la región del hipocampo, tienen localización fronto-centro-temporal. También se los suele llamar actividad rítmica lenta, con una frecuencia entre 4-7 Hz y que están en relación con la memoria activa. Se presentan en la infancia aunque también pueden presentarlas los adultos en periodos de *stress* emocional y frustración o durante la somnolencia.

2.3.4. Actividad δ

Las ondas δ poseen frecuencias inferiores a 4 Hz y se presentan durante el sueño profundo, en la infancia y en enfermedades orgánicas cerebrales graves.

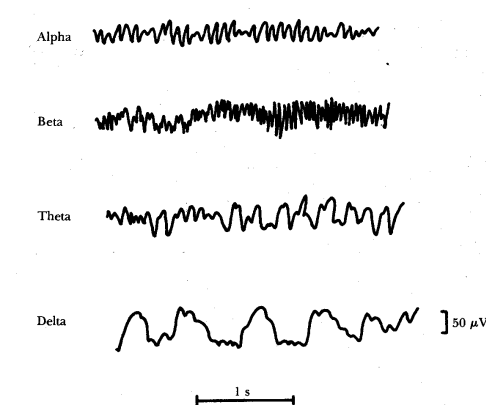


Figura 1: Ritmos normales en electroencefalografía

2.4. Electrodos

El electrodo es una pieza de metal buen conductor de la corriente eléctrica que se aplican o insertan sobre el cuero cabelludo o el cerebro con el fin de registrar los potenciales eléctricos neuronales. Sus características y diseño dependen fundamentalmente de qué localización adoptan para dicho fin. Existen dos tipos de electrodos según la ubicación dónde se sitúan: superficiales o extracraneales, aplicables sobre el cuero cabelludo o en la base del cráneo, y neuroquirúrgicos o intracelulares insertados en el tejido nervioso, pudiendo ser éstos corticales o intracorticales. Para los experimentos en neurociencia cognitiva se utilizan generalmente electrodos superficiales, de fácil y rápida colocación e indoloros y, sobre todo, con una impedancia interelectródica (resistencia al paso de la corriente alterna) no superior a $5K\Omega$.

2.4.1. Electrodos de Cuero Cabelludo

El cuidado con el que el técnico de electroencefalografía selecciona y aplica los electrodos de registro es crucial en la calidad de los trazados obtenidos e indirectamente, en la fiabilidad de su interpretación. Existen muchos tipos diferentes de electrodos del cuero cabelludo para registros electroencefalográficos. Los electrodos de plata fina (99.99% de pureza) con o sin capa superficial de plata clorurada se consideran como los más recomendables para registros no invasores y son capaces de obtener una calidad de señal óptima.

Electrodos de almohadilla

Este tipo de electrodos ha sido durante mucho tiempo el más utilizado. Están constituidos por un tornillo de plata fina que termina en un contacto de plata clorurada que garantiza señales más estables. El contacto se recubre de una almohadilla de espuma y gasa. Estos electrodos deben introducirse en solución salina para facilitar la conducción. El tornillo se inserta en un soporte de plástico (algunos catálogos lo denominan *bridge*) y se mantiene en la cabeza del paciente sujeto mediante un gorro de gomas entrecruzadas diseñado a tal efecto. Para lograr un contacto adecuado, es necesario previamente limpiar el cuero cabelludo enérgicamente con una gasa o un cepillo, utilizando una mezcla de éter o preferentemente una pasta especial de preparación de la piel, con objeto de reducir la impedancia de la interfase electrodo-cuero cabelludo. Además, se aplicará un gel o una pasta conductora entre la superficie del electrodo y el cuero cabelludo. El gel o la pasta conductora no deben superar los márgenes del electrodo porque en ese caso facilitarían su deslizamiento. Cada electrodo debe conectarse al cabezal de conexiones del electroencefalógrafo por medio de un cable flexible que generalmente se une al electrodo mediante un mecanismo de pinza de cocodrilo de acero inoxidable. Finalmente, tienen que examinarse las impedancias, cuyo valor recomendable debe ser inferior a $5K\Omega$ y cuyo valor ideal es menor de $2K\Omega$. El técnico debe tener presente la dificultad de conseguir y mantener las posiciones de los electrodos, puesto que tienen tendencia a deslizarse sobre el cuero cabelludo. Resulta especialmente difícil aplicar los electrodos de almohadilla alrededor de los márgenes inferiores de la cabeza; además, es complicado conseguir la estabilidad mecánica, y con frecuencia se producen artefactos derivados de la interfase electrodo-piel y de movimientos de las pinzas de cocodrilo conectadas a cada electrodo. Asimismo, cualquier movimiento enérgico del paciente o de la cabeza facilitará dichos artefactos.

Como consecuencia de los inconvenientes mencionados, algunos autores desaconsejan la utilización de estos electrodos en la práctica diaria [11].

Gorros de electrodos

La necesidad de crear un sistema de electrodos de registro que permitiera su uso por los astronautas americanos se tradujo en el diseño de los gorros de electrodos. Este tipo de gorros está constituido de una malla estática, mucho más cómoda que las gomas empleadas para fijar los electrodos almohadillados, en la cual están insertados electrodos de plata clorada en las posiciones convencionales del Sistema Internacional 10-20. Cada electrodo posee un orificio por el cual se introduce un gel o pasta conductora que facilita el contacto con el cuero cabelludo. Existen gorros de diferentes colores en función de su tamaño. Se sujetan mediante una banda elástica o arnés al tórax del paciente. La facilidad de uso y colocación y el hecho de que no precisen soluciones salinas son algunas de las razones que explican por qué en la actualidad estos gorros están desplazando a los electrodos almohadillados.

2.4.2. Sistema Internacional 10-20 de Colocación de Electrodos

En el I Congreso Internacional de la Federación de EEG celebrado en Londres en 1947 se expuso la necesidad de adoptar un convenio entre la mayoría de los laboratorios de electroencefalografía que permitiera normalizar la colocación de los electrodos de cuero cabelludo e hiciera posible establecer comparaciones de los resultados en los diferentes centros. El Dr. Jasper fue el encargado de revisar y analizar esta cuestión y dos años más tarde, como fruto de sus investigaciones, se presentó en París un texto con las recomendaciones que constituyeron el fundamento de lo que conocemos como *Sistema Internacional 10-20* de colocación de electrodos [12].

En este sistema, cada localización se define por dos ejes de coordenadas que se trazan a partir de puntos externos del cráneo. En el eje que une nasion¹ con inion² (Figura 2) se localizan las diferentes regiones cerebrales, tales como la frontal, la central, la temporal, la parietal y la occipital. El eje que se traza desde el punto preauricular de un pabellón auricular a su homólogo define el plano lateral con números impares a la izquierda, números pares a la derecha y la letra z para las localizaciones centrales. Calculando el 10 y el 20% de las distancias de estos puntos se colocan 21 electrodos en localizaciones estándar (en la intersección de los ejes se encuentra el electrodo Cz) (Figura 2). La configuración básica puede extenderse hasta 64, 128 o 256 electrodos.

¹ Nasion: intersección del frontal y dos huesos nasales de humano cráneo. Su manifestación en la superficie visible de la cara es un área distintamente presionada directamente entre ojos, apenas superior al puente de la nariz.

² Inion: proyección más prominente del hueso occipital en la parte posterior más baja de cráneo.

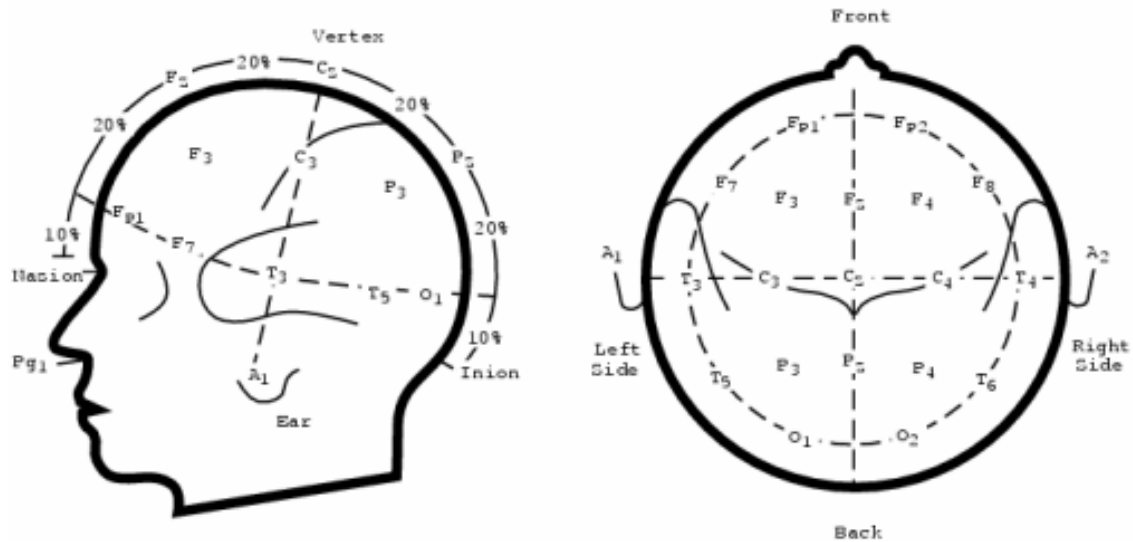


Figura 2: Sistema 10-20 internacional de distribución de electrodos sobre la superficie de la cabeza

2.5. Derivaciones y Montajes

2.5.1. Derivaciones

El EEG proporciona una representación gráfica en el tiempo de la distribución de las diferencias de potencial eléctrico entre los electrodos aplicados (o a veces entre un electrodo y una referencia matemática) sobre las distintas zonas del cuero cabelludo. El proceso de registro de un par de electrodos conectados en un canal del electroencefalógrafo y el propio registro obtenido por este proceso constituyen una *derivación* [13]. Un principio elemental que hay que tener presente a la hora de abordar las derivaciones es que las medidas de potencial eléctrico son relativas y, por tanto, cada canal registra la diferencia de potencial eléctrico entre las dos conexiones de entrada (*input 1* e *input 2*) del amplificador diferencial.

Aunque todos los métodos de derivación aportan la misma información, los registros obtenidos son muy diferentes y cada uno de ellos goza de unas características que lo hacen más conveniente para detectar unas actividades u otras, pues no hay ninguno que sea satisfactorio en todas las circunstancias. Por tanto, la combinación de los diferentes métodos de derivación será lo más acertado.

A continuación se analizarán las características y peculiaridades de los sistemas de derivación más comunes.

Derivación de referencia común

Este método representa la diferencia de potencial eléctrico entre cada uno de los electrodos de registro y un electrodo de referencia común.

El electrodo de referencia ideal es el más inactivo posible, y aunque un electrodo cefálico (distinto del cuero cabelludo) o extracefálico podría parecer una solución obvia, a causa de los numerosos artefactos suele preferirse una referencia en el cuero cabelludo [14]. Por consiguiente, una situación idónea (suponiendo que no existe ningún electrodo

completamente inactivo) es aquella en la que la actividad o fenómeno objeto de análisis se encuentra lo más inactivo posible.

Derivación de referencia común al promedio de los electrodos

Este sistema utiliza una referencia artificial que representa el promedio de la actividad de todos los electrodos del registro. Una propiedad matemática de la media de un número de observaciones es que la suma de las diferencias entre cada observación y la media es cero y, en consecuencia, un número determinado de canales mostrarán una deflexión negativa (hacia arriba) y otros una deflexión positiva (hacia abajo) pero la suma de las deflexiones debe cumplir la propiedad de ser cero [14]. Esta propiedad fundamental debe tenerse en cuenta a la hora de utilizar e interpretar un registro basado en este tipo de derivación. Además, es conveniente saber que la derivación con una referencia común al promedio es una elección desafortunada si existen fenómenos del EEG de gran amplitud o fenómenos difusos que afectan a un número importante de los electrodos del registro. En el primero de los casos puede ser aconsejable eliminar del cálculo del promedio la actividad de los electrodos que registran señales de gran amplitud y, por tanto, con un gran efecto en el cómputo de la media. Esto puede ocurrir con los electrodos que registran movimiento ocular y artefacto muscular o los electrodos que detectan descargas epileptiformes de gran tensión. No es acertado utilizar una derivación con referencia común al promedio cuando el número de canales del registro es reducido y un número importante de los electrodos que contribuyen al promedio no están incluidos en el montaje.

Derivación bipolar

Cuando el número de canales disponibles es limitado, el uso de un método de derivación bipolar es particularmente recomendable. Este sistema de derivación conecta pares de electrodos, de tal manera que representa la diferencia de potencial eléctrico entre cada electrodo y los electrodos circundantes o cercanos al mismo. Cuando un campo eléctrico implica a un electrodo común a dos canales y dicho electrodo adquiere una diferencia de potencial eléctrico de la misma polaridad respecto a los electrodos circundantes, existe una deflexión de los canales en direcciones opuestas, originando un fenómeno de inversión de fase. Si dos electrodos resultan afectados de igual manera por un campo eléctrico (electrodos equipotenciales), el canal en el que aparecen conectados no muestra deflexión alguna [15]. En términos de localización, los métodos de derivación bipolar se basan en el análisis de *direcciones* (buscando fenómenos de inversión de fase), mientras que localizar un fenómeno electroencefalográfico utilizando métodos de derivación con referencia común depende fundamentalmente de la comparación de las amplitudes de dicho fenómeno en diferentes canales [14].

Derivación de referencia al origen

El principio básico de este método de derivación considera que la actividad registrada en cada electrodo proviene de un origen o fuente eléctrica local subyacente al electrodo y de la propagación desde otras fuentes próximas. La teoría matemática aplicada se fundamenta en la ecuación de Laplace y diversos textos se refieren a los montajes diseñados empleando este tipo de derivación como montajes laplacianos [16]. En este sistema, cada canal representa la diferencia de potencial entre el electrodo de interés y una referencia obtenida del voltaje medio de sus fuentes más cercanas (generalmente, de los 4

electrodos más próximos). El efecto de este cálculo es el de obtener un filtro espacial que circunscribe con mayor precisión el origen de algún tipo de actividad eléctrica normal o anormal [17]. Los registros obtenidos con este método de derivación tienen características intermedias entre los bipolares y los de referencia común.

2.5.2. Montajes

La particular disposición de un número determinado de derivaciones representadas simultáneamente en un registro electroencefalográfico constituye un montaje [13]. Obviamente, no deben combinarse diferentes métodos de derivación en un montaje excepto para vigilar variables distintas del EEG, como el electrocardiograma o la respiración. El diseño de los montajes debe cumplir los principios generales expuestos en el apartado de derivaciones. Además, suelen tener un propósito específico, como obtener una panorámica general de la actividad del EEG, localizar actividad epileptiforme temporal. Hay algunos manuales que establecen una clasificación de los montajes en relación con ciertas características de su diseño (longitudinales y transversales en función de si combinan canales describiendo líneas sagitales o coronales, respectivamente) [16].

En resumen, un uso racional e inteligente de los montajes depende en gran medida de comprender adecuadamente los fundamentos básicos que rigen las derivaciones. En la práctica cotidiana, es imperativo emplear montajes bipolares y referenciales y, además, estar en disposición de plantear opciones alternativas a los montajes habituales en aquellas situaciones en las cuales la hipótesis clínica hace recomendable el empleo de electrodos adicionales al Sistema 10-20.

2.6. Amplificadores

Las señales neurofisiológicas son de pequeña amplitud, del orden de microvoltios (μV) o a lo sumo milivoltios (mV) y, por tanto, deben amplificarse casi un millón de veces [18]. Los amplificadores o preamplificadores utilizados en los electroencefalógrafos se basan en los principios del *amplificador diferencial*, que está diseñado para amplificar sólo la diferencia entre las dos señales de entrada. En el caso del EEG, existe una amplificación de la diferencia de potencial eléctrico entre los dos electrodos que se conectan en una derivación. Este método tiene la ventaja de no amplificar las señales de interferencia entre el paciente y la tierra, puesto que son idénticas en amplitud y fase en ambos terminales de entrada y, en consecuencia, su diferencia es cero [19]. De este modo, los amplificadores diferenciales cancelan los potenciales *en fase* (denominados potenciales de modo común). El cociente entre el factor de amplificación de señales diferenciales y señales de modo común determina la relación de rechazo de modo común (CMRR, del inglés *common mode rejection ratio*), que debería ser del orden de 10.000 o superior [18]. Esta característica del amplificador depende de su diseño y sus componentes. En último término, un amplificador multiplica una tensión por una constante, y este factor de multiplicación se denomina *ganancia*. La ganancia de un dispositivo electrónico cualquiera se expresa como el cociente entre el voltaje de la señal de salida (V_{salida}) y el voltaje de la señal de entrada (V_{entrada}). A menudo, se expresa en decibelios, como un cociente logarítmico expresado por la ecuación: $\text{dB} = 20 \times \text{Log} (V_{\text{salida}} / V_{\text{entrada}})$ [20, 13]. Adelantaremos, que la *sensibilidad* de un EEG se expresa en microvoltios/milímetro ($\mu\text{V}/\text{mm}$) y que ganancia y sensibilidad hacen referencia a conceptos diferentes. La ganancia de un amplificador diferencial suele ser insuficiente para amplificar las señales

electrofisiológicas al nivel deseado y la mayoría de los electroencefalógrafos disponen de varios estados intermedios de amplificación para cada señal.

2.7. Digitalización

Para poder tratar la señal informatizada es necesario convertir el formato analógico a un código digital.

Otro parámetro que conviene tener en cuenta durante la conversión analógico-digital, y directamente relacionada con la ganancia del amplificador, es la resolución de la placa conversora, es decir, su número de bits. Con un bit pueden describirse dos situaciones: encendido o apagado. Las primeras placas disponían de 12 bits, por lo tanto podían discriminar entre 4.095 diferencias de voltaje ($2^{12} - 1 = 4.095$). Puesto que la ganancia determina la máxima amplitud admitida, para un rango de $\pm 5V$ sería posible discriminar 4.095 valores, es decir cada 2,4 mV / bit.

2.8. Artefactos

A pesar de que la relación señal-ruido (RSR) esté optimizada por la CMRR, la señal EEG puede verse artefactuada por señales fisiológicas del propio sujeto o señales externas a él.

A pasar de solicitar al sujeto que durante el registro permanezca lo más relajado e inmóvil posible, existen cambios de postura, movimientos de cuello o cabeza que se inmiscuyen en el señal eléctrica registrada. Incluso, si el sujeto consigue mitigar cualquier voluntad de movimiento, las señales fisiológicas o biopotenciales, debidas al parpadeo o a la actividad cardiaca, resultan inevitables. Tanto el electrooculograma (EOG) –registro de los movimientos de los globos oculares y el potencial corneoretiniano–, como el electrocardiograma (ECG) –debido a los potenciales eléctricos producidos por las fibras musculares del corazón–, se identifican mediante electrodos situados cerca de los órganos de origen.

También la señal puede verse artefactuada por instalaciones insuficientemente aisladas de la red eléctrica, o de cualquier otra fuente electromagnética (p. ej., teléfonos móviles). Mediante una conexión funcional a tierra o la construcción de una cámara Faraday, la interferencia de fuentes externas puede verse corregida. En cualquier caso, sea cual sea su origen, los artefactos deben ser identificados y eliminados del análisis.

2.9. Filtros

Una vez que se ha amplificado la señal, el empleo de filtros permite eliminar frecuencias no deseadas que contaminan y dificultan la interpretación del EEG. Esto debe hacerse procurando no sustraer aquellas frecuencias que forman parte esencial de la actividad bioeléctrica cerebral, lo que supondría una distorsión de la señal objeto del registro.

En EEG se usan tres tipos de filtros: los filtros paso alto, los filtros paso bajo y los filtros *notch* (muesca).

Los filtros *notch* eliminan una frecuencia específica, dejando el resto del espectro prácticamente inalterado. Se utilizan por ejemplo para bloquear la frecuencia de 50 Hz de la línea de alimentación eléctrica (en algunos países, 60 Hz), cuya presencia suele ser inevitable cuando están en juego niveles de señal tan bajos como los que se miden en los EEG.

Los tres tipos de filtros pueden usarse uno a continuación del otro, es decir en cascada.

Las frecuencias de corte del amplificador son aquéllas en las que la tensión de salida es de 0.707 de $V_{\text{máx}}$ [21]. La diferencia entre las dos frecuencias de corte del amplificador determina el *ancho de banda*. Así, el ancho de banda se determina por el valor de la frecuencia más baja y más alta para las cuales existe una atenuación de a lo sumo del 30 % de la amplitud máxima (equivalente a 3 dB) [13].

Se definen, además, unas frecuencias medias como el intervalo de frecuencias donde la tensión de salida del amplificador es máxima [21].

El ancho de banda más empleado, es decir, el intervalo de frecuencias en las cuales se moverá la señal sujeta a registro es de 0.53 Hz a 70 Hz.

Los filtros empleados deberán permanecer fijos; sin embargo, es necesario conocer sus principios, ya que puede haber circunstancias excepcionales que aconsejen un «uso inteligente» de los mismos, lo que contribuye significativamente a mejorar la interpretación del EEG. Así, cuando existe un artefacto muscular excesivo que hace imposible una interpretación adecuada puede modificar el filtro de frecuencias altas, eliminando parte de la contaminación electromiográfica; por el contrario, los artefactos de movimiento o sudor se eliminarán o atenuarán modificando el filtro de bajas frecuencias.

2.10. Sensibilidad

La sensibilidad se expresa en microvoltios por milímetro ($\mu\text{V}/\text{mm}$) y se define como el voltaje (μV) necesario para producir una deflexión del trazado de 1 mm [18]. Por lo general, la mayoría de los laboratorios de neurofisiología utilizan una sensibilidad de 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$ o 10 $\mu\text{V}/\text{mm}$, es decir, una deflexión de 1 cm en el registro corresponde a 70 μV o 100 μV de voltaje, respectivamente. En la práctica, el técnico de electroencefalografía debe ajustar la sensibilidad, de tal forma que la interpretación sea lo más idónea posible, evitando situaciones en las cuales amplitudes extremadamente grandes saturen la señal de los canales de registro o, por el contrario, la utilización de sensibilidades inadecuadas obtenga registros de muy baja amplitud. No obstante, la posibilidad de contar con electroencefalógrafos digitales hace irrelevante esta consideración, puesto que permiten modificar la sensibilidad en el momento de la interpretación del registro independientemente de cuál haya sido la utilizada durante su realización. Es obligatorio indicar la sensibilidad en todos los registros electroencefalográficos para que la interpretación sea correcta. Queremos hacer notar que aunque se trate de conceptos básicos, con cierta frecuencia existe confusión entre los conceptos de *ganancia* (dB) y *sensibilidad* ($\mu\text{V}/\text{mm}$). Otro concepto que debe conocerse cuando se interpreta un EEG es la velocidad de registro empleada. Existen dos velocidades universalmente aceptadas: lenta (15 mm/s) y rápida (30 mm/s). Obviamente, la utilización de una u otra depende

más de la preferencia del electroencefalografista y de la escuela de la que procede que de cualquier otra consideración [15].

2.11. Técnicas de Análisis

Los métodos de análisis que se han venido empleando para la señal de EEG intentan sacar provecho de la combinación entre resolución espacial y temporal, procurando dar respuesta a dos preguntas simultáneamente: ¿qué regiones cerebrales se activan ante una determinada estimulación sensorial o durante un determinado proceso cognitivo? y ¿cuándo se activan estas regiones?

La señal EEG puede ser analizada en dos dominios: en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia (Figura 3). La forma en que varía la señal a lo largo del tiempo nos proporciona información sobre la amplitud de la señal y su potencia media, caracterizando aumentos y disminuciones en el dominio del tiempo, y sobre el significado de las amplitudes medias y la periodicidad. Para obtener valores cuantitativos se puede comparar entre distintas señales utilizando métodos estadísticos como la autocovarianza (comparación de la señal con la réplica de sí misma desfasada en el tiempo), covarianza cruzada (comparación de la señal con otra a diferentes desfases). La forma en que varía la señal en el dominio de la frecuencia proporciona información sobre las componentes que se presentan en las diferentes bandas (espectro de la señal). Este proceso de cálculo de las ondas sinusoidales que componen una señal se denomina transformación de Fourier. El análisis espectral explica algunas características en el tiempo y la frecuencia de forma simultánea. Se pueden calcular valores de amplitudes en función de las frecuencias. Calculando el cuadrado de la amplitud (proporcional a la potencia de la señal) con respecto de la frecuencia se puede obtener el espectro de la potencia.

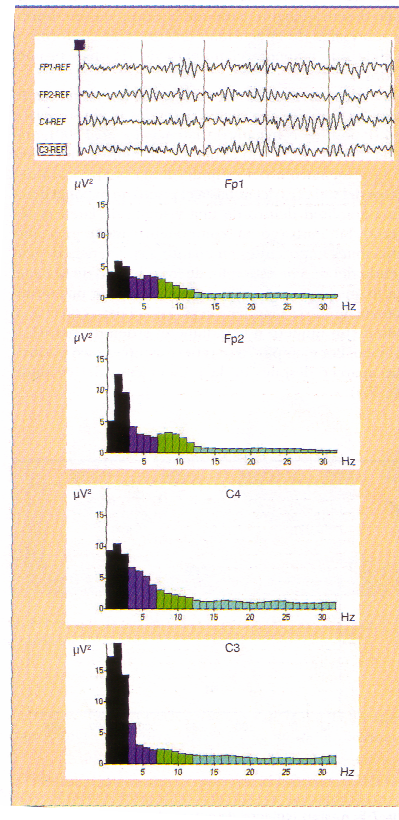


Figura 3: Análisis del EEG en el dominio de la frecuencia: lo que se muestra es un espectro de frecuencia de un fragmento de EEG, que releva la potencia espectral con que cada una de las bandas de frecuencia está presente en el registro.

2.11.1. Análisis Temporal - Potenciales Evocados

Los potenciales evocados (PE) se definen como la respuesta neuroeléctrica cerebral específica, generada por la activación sincrónica de una población neuronal determinada, provocada por sucesos sensoriales, motores o cognitivos, tanto en el entorno interno como externo del sujeto. Los PE son respuestas de muy pequeña amplitud superpuestas y enmascaradas por la actividad electroencefalográfica espontánea, que es de mucha mayor amplitud, por lo que es necesario promediar múltiples registros con el estímulo desencadenante para que la respuesta sincronizada sobresalga de la actividad de base y se conforme a medida que aumenta el número de registros promediados.

La evaluación de PE se realiza mediante el análisis de sus picos u ondas, que vienen definidas según su polaridad (P-positiva, N-negativa) y latencia (p. ej., P300), que suele medirse tomando el tiempo en milisegundos desde la presentación del estímulo hasta la aparición del pico o del valle (es decir, hasta el punto de máxima o mínima amplitud dentro de una ventana de latencia correcta). Sin embargo, un componente puede presentar variaciones importantes en cuanto a su latencia dependiendo del tipo de estímulo, de los sujetos o de la tarea, por lo que algunos autores proponen utilizar una terminología donde se mantiene la polaridad pero con el añadido de un número que indique el orden de aparición del pico. Por ejemplo P3 se refiere al tercer pico positivo que aparece después de la presentación del estímulo (Figura 4).

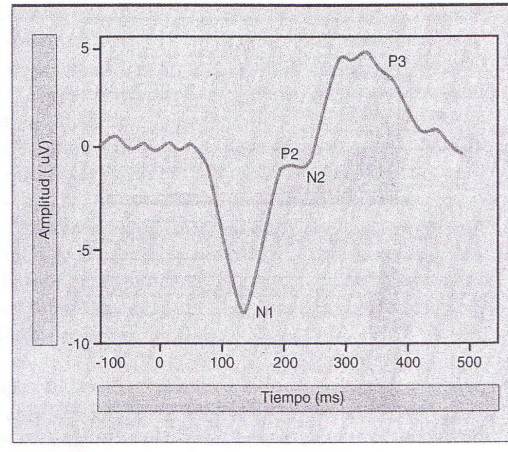


Figura 4: Análisis temporal de potenciales evocados. Se han identificado en sucesivos momentos temporales los componentes de PE que caracterizan el trazado: N1, P2, N2 y P3. Un programa informático adecuado devuelve los valores exactos de latencia de cada uno de estos componentes.

Obtención de potenciales evocados: técnica del promediado

El promediado es una técnica comúnmente utilizada para la obtención de PE. Consiste en promediar segmentos de la señal de EEG que se obtienen mediante la repetición de un suceso de sincronización. De esta manera el ruido contenido en la señal de EEG se reduce y la de PE se manifiesta de forma más clara. En esta técnica se considera que el PE es invariante con relación al suceso de sincronización, mientras que el EEG tiene, por lo menos una distribución estadística simétrica.

En forma matemática la técnica de promediado puede expresarse de la siguiente manera.

La forma de onda continua sería:

$$r(t) = s(t) + n(t) \quad [1-1]$$

donde $r(t)$ es el segmento adquirido, $s(t)$ representa al PE y $n(t)$ representa a la señal de EEG (ruido).

En forma discreta sería:

$$r_n(mT) = s_n(mT) + n_n(mT) \quad [1-2]$$

donde n es la n -ésima onda, T es el período de muestreo y m es el orden de los puntos muestreados.

El valor promedio de la forma de onda se obtiene promediando un gran número N de segmentos (15-2.500), de tal manera que la ecuación anterior toma la siguiente forma:

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N r_n(mT) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N s_n(mT) + \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N n_n(mT) \quad [1-3]$$

También puede ser expresada de la siguiente manera:

$$r_m = s_m + n_m \quad [1-4]$$

No obstante, suponiendo el PE como una señal invariante con respecto al tiempo, entonces se puede establecer $s_m = s(mT)$ y, por lo tanto, el promedio de la señal es el PE más el promedio del ruido que, al tener una distribución simétrica, se considera nulo y con una varianza igual a v^2 / N . Una manera de validar este procedimiento es considerar la RSR como un parámetro de efectividad. Ésta se define como la relación de potencia de la señal con respecto a la potencia del ruido. La potencia de la señal es igual al cuadrado de la amplitud de la señal y la potencia del ruido es la varianza del ruido. Por lo tanto, antes del promediado, la RSR es:

$$RSR_d = \frac{s^2}{v^2 / N} \quad [1-5]$$

Después del promediado es:

$$RSR_a = \frac{s^2}{v^2} \quad [1-6]$$

donde se observa claramente que la RSR es directamente proporcional al número de muestras promediadas N . Debido a que la señal PE es variante en el tiempo, se producen distorsiones en la forma de onda que se reflejan como desplazamientos de las latencias y/o cambios en la amplitud de los picos. De lo anterior se desprende que el promediado es una técnica apropiada para los PE de latencia corta que reflejan procesos sensoriales y por lo tanto son más constantes. Obviamente esta técnica es menos válida para componentes de latencia más largos, relacionados con la actividad cognitiva.

2.11.2. Análisis de las Oscilaciones Cerebrales

Como ya se comentó, el análisis tradicional de las señales registradas por medio de EEG se ha venido centrando en la realización del promedio de un número de ensayos equivalentes en términos del proceso cognitivo involucrado y en la evaluación de los PE. Sin embargo, esta aproximación metodológica presenta inconvenientes. En primer lugar, y como acabamos de exponer en el apartado anterior, la realización del promedio elimina, no sólo el ruido sino también, aquellas oscilaciones que, estando relacionadas con el proceso cognitivo, no aparecen a la misma latencia y/o con la misma fase en todos los ensayos -actividad que suele denominarse *inducida*, en contraposición a la *actividad evocada* que aparece en los PE [22, 23]- Y, en segundo lugar, aunque podemos obtener alguna información acerca de las oscilaciones cerebrales analizando las señales en el dominio del tiempo (cómo varía la señal en función del tiempo), la mayor parte de la información sobre las oscilaciones se encuentra implícita en este dominio. La manera de hacer esta información explícita consiste en transformar las señales EEG del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia. Es importante destacar que ambos dominios contienen exactamente la misma información, la única diferencia estriba en la forma en que ésta se representa.

Análisis de frecuencia

Para hacer explícita la información referente a la amplitud, frecuencia y fase de las oscilaciones, se ha de pasar el dominio del tiempo al dominio de la frecuencia. La herramienta más común para realizar este cambio es la Transformada de Fourier (TF), y consiste en la descomposición de una función en una suma de funciones sinusoidales o armónicos, de distintas frecuencias. Matemáticamente, la TF, si existe, se define como:

$$F(f) = \int_{-\infty}^{\infty} y(t) \cdot e^{-j2\pi ft} dt \quad [1-7]$$

donde $y(t)$ es la señal en el dominio del tiempo, $F(f)$ es la señal en el dominio de la frecuencia, i es la unidad imaginaria equivalente a $\sqrt{-1}$ y $e^{-j2\pi ft}$ es la función exponencial compleja, que consiste en la combinación de una función seno y una función coseno (o, lo que es lo mismo, en la combinación de dos funciones sinusoidales que presentan un desfase entre ellas de $\pi/2$).

El resultado de aplicar la TF se denomina *espectro de frecuencias o descomposición espectral de frecuencias*, y es una expresión compleja que contiene la información sobre la amplitud y la fase de las funciones sinusoidales componentes de distintas frecuencias. Generalmente, la amplitud y la fase de cada una de las señales componentes se suele dar en dos espectros diferenciados: el espectro de amplitud y el espectro de fase. Por una parte, el espectro amplitud, que generalmente se denomina densidad espectral, se refiere al módulo o intensidad del espectro de frecuencias. Para simplificar la representación gráfica del espectro de amplitud se suele calcular su módulo al cuadrado, es decir, su potencia. El resultado de esta transformación se conoce como espectro de potencia o densidad espectral de potencia (*PSD*), *power spectral density*). Por otra parte, el espectro de fase, que es el que acarrea la información temporal de la señal, sería el argumento del espectro de frecuencias.

Capítulo 3

Análisis de Componentes Independientes

3.1. Introducción

El objetivo del Análisis de Componentes Independientes (ICA) [5] es recuperar fuentes de señal estadísticamente independientes a partir de la observación de mezclas (en principio lineales) de dichas señales. Estas técnicas son de utilidad en diversas aplicaciones, entre las que se encuentran los sistemas automáticos de reconocimiento de voz, el procesamiento de imágenes, las telecomunicaciones y la bioingeniería.

Desde que a principios de la década de los 90 ICA captara la atención de la comunidad del aprendizaje máquina, el interés y las actividades en este área han sido y están siendo hoy en día explotadas. Aunque inicialmente apareciera como una técnica para solucionar el problema de *separación de fuentes* (*Blind Source Separation Problem*, *BSS*) en datos independientes, el enfoque de su utilización se ha ido desplazando gradualmente hacia casos mucho más sofisticados. Un problema fundamental en el procesado digital de la señal es encontrar precisamente una adecuada representación de los datos para tareas de compresión o una buena limpieza de ruido para mejorar un posterior análisis. Se trata de un proceso que engloba diversos algoritmos tales como *InfoMax* [24]. Dichos algoritmos son rápidos y robustos a pesar de su poca flexibilidad. El interés de este capítulo reside en proporcionar al lector una visión global de lo que el Análisis de ICA es, así como las diversas posibilidades de su utilización.

3.2. El Problema de Separación de Fuentes

Para explicar el problema de ICA nos podemos imaginar que nos encontramos en una habitación en la que hay dos personas hablando simultáneamente, en la habitación se tienen dos micrófonos los cuáles están recibiendo ambas señales mezcladas (Figura 5).

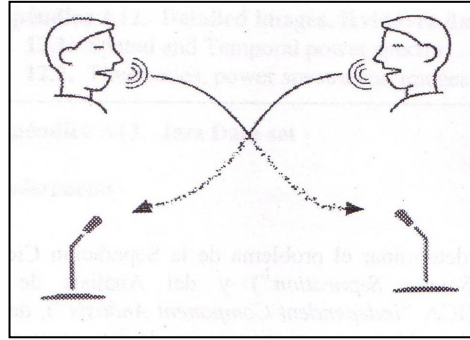


Figura 5: "Cocktail-Party Problem"

Los micrófonos nos ofrecen las dos señales que han sido grabadas, denotadas como $x_1(t)$ y $x_2(t)$. Cada una de estas señales pueden ser expresadas como una combinación lineal de las señales de conversación emitidas por los dos individuos, denominadas $s_1(t)$ y $s_2(t)$ [25]:

$$\begin{aligned} x_1(t) &= a_{11}s_1(t) + a_{12}s_2(t) \\ x_2(t) &= a_{21}s_1(t) + a_{22}s_2(t) \end{aligned} \quad [2-1]$$

Donde los parámetros a_{ij} dependen de las distancias de los micrófonos a las personas involucradas en la conversación. Sería muy útil poder estimar las dos señales de conversación originales $s_1(t)$ y $s_2(t)$, apoyándonos únicamente en la información contenida en las señales grabadas en $x_1(t)$ y $x_2(t)$. Esto es lo que se denomina el problema de "Cocktail-Party Problem" que no es más que un ejemplo de ICA.

Si conociéramos los parámetros a_{ij} , se podrían estimar las dos señales originales, es decir, se podría resolver sin problema la ecuación lineal (2-1) mediante métodos clásicos. Pero por el contrario si no conocemos los parámetros a_{ij} , el problema es considerablemente más complicado. Una aproximación para resolver este problema podría ser la estimación de los parámetros a_{ij} basándonos en las propiedades estadísticas de las señales $s_i(t)$. Podría ser suficiente asumir que las señales $s_1(t)$ y $s_2(t)$ son estadísticamente independientes.

La técnica basada en el Análisis de Componentes Independientes, puede ser utilizada para estimar los coeficientes a_{ij} , basándonos en la información sobre su independencia, la cual nos permite separar las señales $s_1(t)$ y $s_2(t)$ desde las mezclas de $x_1(t)$ y $x_2(t)$ [25].

A manera ilustrativa para el procesamiento de señales podemos ver lo anteriormente descrito de manera más clara por medio de un ejemplo. A continuación se presentan dos señales originales (Figura 6) las cuales se convierten en nuestras señales **S**. Estas dos señales no poseen ninguna clase de ruido; pero este es el caso ideal, ya que generalmente en la transmisión y recepción de información los datos obtenidos de alguna manera están siempre contaminados por alguna clase de ruido.

Llevada a cabo la recepción de la información obtenemos dos señales mezcladas de las cuales no conocemos las fuentes ni la forma en la que se han mezclado (Figura 7).

Lo que pretende la técnica ICA es; a partir de esta información mezclada, reconstruir la información original tal y como se aprecia en la Figura 6.

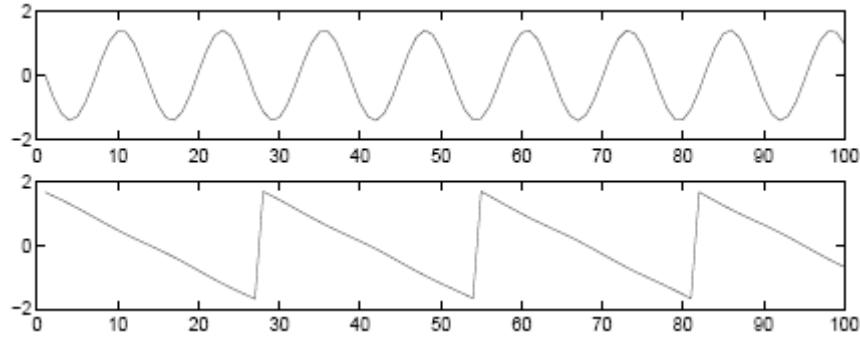


Figura 6: Señales originales [25]

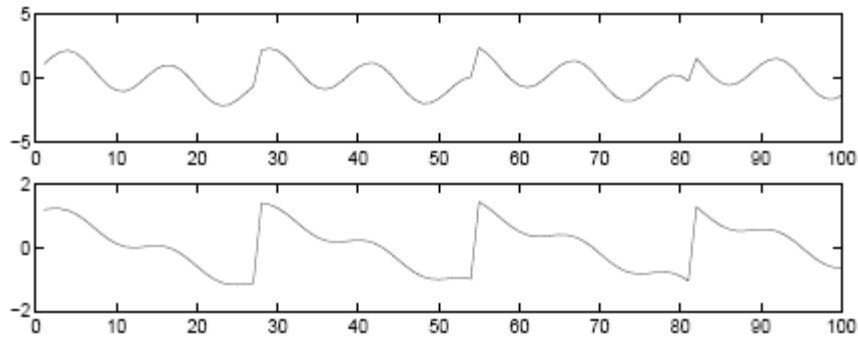


Figura 7: Mezcla de las señales originales observadas en la Figura 6 [25]

3.3. Definición

Generalmente ICA define un modelo de datos multivariantes observados. En el modelo, las variables son mezclas lineales o no lineales de variables desconocidas, así como también es desconocido el sistema en el que se mezclan. Para el modelo ICA es de gran importancia que las variables sean no gaussianas y mutuamente independientes. Una vez obtenidos los datos, estos se conocen como las componentes independientes.

Para definir rigurosamente ICA [26], podemos usar el modelo estadístico de variables latentes, esto quiere decir que no pueden ser directamente observadas. Supongamos que se observan n mezclas lineales x_1, \dots, x_n de n componentes independientes, lo cual se puede expresar matemáticamente:

$$x_j(t) = a_{j1}s_1 + a_{j2}s_2 + \dots + a_{jn}s_n \quad \text{para todo } j \quad [2-2]$$

donde cada x_j representa la mezcla y cada s_n representa las componentes independientes. Estas son variables aleatorias y tienen media cero.

Expresamos lo anteriormente descrito de manera vectorial y matricial: sea \mathbf{x} el vector aleatorio cuyos elementos son las mezclas x_1, \dots, x_n y de la misma forma definimos el vector \mathbf{s} como un vector cuyos elementos son s_1, \dots, s_n . Se define \mathbf{A} como la matriz

cuyos elementos son los parámetros a_{ij} . De esta forma obtenemos el modelo de mezcla expresado como:

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{s} \quad [2-3]$$

En algunas ocasiones necesitaremos las columnas de \mathbf{A} ; definiéndolas como a_i el modelo puede ser escrito de la siguiente manera:

$$x = \sum_{i=1}^n a_i s_i \quad [2-4]$$

El modelo estadístico (2-3) recibe el nombre de ICA. El modelo de ICA es un modelo *generativo*, ya que los datos observados son generados por un proceso de mezcla de las componentes originales (s_i). Donde dichas componentes independientes son variables latentes. Incluso la matriz de mezclado \mathbf{A} se supone desconocida. Todo lo que se observa es el vector aleatorio \mathbf{x} , y mediante \mathbf{x} tendremos que estimar tanto \mathbf{A} como \mathbf{s} [26].

Por simplicidad, asumimos que la desconocida matriz de mezclado \mathbf{A} es cuadrada. Por tanto, después de estimar \mathbf{A} , podemos calcular su inversa, \mathbf{W} . Esta es la manera en la que es conocido el modelo estadístico de ICA:

$$\mathbf{s} = \mathbf{W}\mathbf{x} \quad [2-5]$$

El punto de partida de ICA se basa en establecer 3 hipótesis: las fuentes son estadísticamente independientes entre sí, las fuentes tienen distribución no gaussiana y el modelo de mezcla se conoce (lineal, convolutivo o no lineal).

3.4. Ambigüedades de ICA

En el modelo representado por (2-3) es fácil observar que existen varias ambigüedades:

1. *Las varianzas (energías) de las componentes independientes (IC) no se pueden determinar.* La razón se debe a que tanto \mathbf{A} como \mathbf{s} son desconocidas. Cualquier escalar que multiplique a s_i podría ser siempre cancelado al dividir la correspondiente columna a_i de \mathbf{A} por el mismo escalar. Como consecuencia deberíamos arreglar las magnitudes de las componentes independientes y la mejor manera de llevar a cabo esta tarea es asumiendo que: $E\{s_i^2\} = 1$.
2. *El orden de las IC no se puede determinar.* La razón se debe a que tanto \mathbf{s} como \mathbf{A} son desconocidos; la matriz de permutación \mathbf{P} y su inversa pueden ser sustituidas en el modelo de manera que $\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{P}^T\mathbf{P}\mathbf{s}$. Los elementos de $\mathbf{P}\mathbf{s}$ son las variables independientes originales s_j , pero en otro orden. La matriz $\mathbf{A}\mathbf{P}^T$ es una nueva matriz de mezclado, que puede ser resuelta con algoritmos de ICA [25].

3.5. Concepto de Independencia Estadística

3.5.1. Definición y Propiedades Fundamentales

Para definir el concepto de independencia consideremos dos variables escalares aleatorias y_1 e y_2 . Básicamente, decimos que las variables y_1 e y_2 son independientes si

la información que contiene la variable y_1 no proporciona ninguna información al valor de la variable y_2 , y viceversa. Nótese que éste es el caso de las variables s_1, s_2 y no el de la mezcla de variables x_1, x_2 .

Técnicamente, la independencia puede ser definida por las densidades de probabilidad. Se define $p(y_1, y_2)$ como densidad de probabilidad conjunta de y_1 e y_2 . Se define $p_1(y_1)$ como función de densidad de probabilidad marginal de y_1 .

$$p_1(y_1) = \int p(y_1, y_2) dy_2 \quad [2-6]$$

de la misma forma sería para y_2 .

Entonces, definimos que y_1 e y_2 son independientes si y sólo si la densidad de probabilidad conjunta se puede factorizar de la siguiente manera (condición de independencia estadística) [25]:

$$p(y_1, y_2) = p_1(y_1)p_2(y_2) \quad [2-7]$$

Esta definición se extiende naturalmente para cualquier número n de variables aleatorias. En tal caso la función de densidad de probabilidad conjunta sería producto de n términos.

3.5.2. Las Variables Incorreladas son Parcialmente Independientes

Un concepto más débil que la independencia y la no correlación de las variables. Se dice que dos variables aleatorias y_1 e y_2 son incorreladas, si su covarianza es cero:

$$E\{y_1, y_2\} - E\{y_1\}E\{y_2\} = 0 \quad [2-8]$$

Si las variables son independientes, están incorreladas. Sin embargo, el hecho de que dos variables estén incorreladas no significa que sean independientes.

Dado que independencia implica que las variables están incorreladas, muchos métodos basados en el ICA obligan a incorporar en su proceso un paso de estimación de tal manera que siempre se proporcionen estimaciones incorreladas de las componentes independientes. Esto reduce el número de parámetros libres, y por tanto simplifica el problema [25].

3.5.3. Variables Gaussianas en el Entorno de ICA

La restricción fundamental en ICA es que las componentes independientes deben ser no gaussianas. Para poder ver por qué las variables gaussianas hacen imposible ICA, supongamos que la matriz de mezclado \mathbf{A} es ortogonal y que s_i son gaussianos. Entonces x_1 y x_2 son gaussianos, incorrelados y de varianza unidad. Su densidad conjunta viene expresada por [25]:

$$p(x_1, x_2) = \frac{1}{2\pi} \exp\left(-\frac{x_1^2 + x_2^2}{2}\right) \quad [2-9]$$

Esta distribución es representada en la Figura 8:

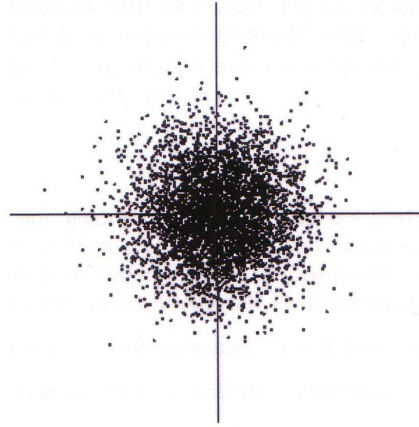


Figura 8: Distribución multi-variable de dos variables gaussianas independientes

La Figura 8 muestra que la densidad es completamente simétrica. Por tanto, no contiene ninguna información acerca de las direcciones de las columnas de la matriz de mezclado **A**. Esta es la razón por la que **A** no puede ser estimada.

3.6. Medidas de Independencia y No-Gaussianidad

Las medidas más importantes para estudiar la nogaussianidad, son curtosis, negentropía y minimización de la información mutua.

3.6.1. Curtosis

La curtosis es una manera de medir si la distribución de los datos es picuda o plana con respecto a una distribución normal. Si una distribución tiene una curtosis elevada tendrá un pico muy marcado cerca de la media. Por el contrario, si la curtosis es baja la distribución será casi plana, uniforme en el caso extremo.

La curtosis se define como:

$$kurt(y) = E\{y^4\} - 3(E\{y^2\})^2 \quad [2-10]$$

En el caso normalizado en que y tiene varianza unidad, ésta ecuación se transforma en:

$$kurt(y) = E\{y^4\} - 3 \quad [2-11]$$

Cuando la curtosis es positiva, la variable aleatoria es llamada supergaussiana (o leptocúrtica), y si es negativa será sub-gaussiana (o platicúrtica).

3.6.2. Negentropía

La negentropía ha de ser enunciada a partir del concepto de entropía. La entropía puede ser interpretada como el grado de información que da la observación de una variable; por tanto, cuanto mas aleatoria es una variable más entropía tiene.

La entropía de una variable discreta se define como:

$$H(Y) = -\sum_i P(Y = a_i) \log P(Y = a_i) \quad [2-12]$$

Donde a_i son los posibles valores de Y , y para una variable aleatoria continua, se emplea la entropía diferencial, que se define como:

$$h(y) = -\int f(y) \log f(y) dy \quad [2-13]$$

La negentropía (J), se define de modo que tenga un valor cero para una variable gaussiana y negativo para el resto, (ya que las variables gaussianas son las que mayor entropía diferencial tienen para una varianza dada).

La negentropía de una variable aleatoria continua se define como:

$$J(y) = h(y_{gauss}) - h(y) \quad [2-14]$$

La ventaja de usar la negentropía es que está mejor justificada estadísticamente, su problema sin embargo es que es más difícil de estimar, por lo que generalmente se usan aproximaciones que pueden utilizar momentos de alto orden, así:

$$J(y) \approx \frac{1}{12} E\{y^3\}^2 + \frac{1}{48} kurt\{y\}^2 \quad [2-15]$$

donde y se asume con varianza unitaria; debido a que esta aproximación resulta algo limitada, es necesario recurrir a otras formas de aproximación tal como el principio de máxima entropía:

$$J(y) \approx \sum_{i=1}^p k_i [E\{G_i(y)\} - E\{G_i(v)\}]^2 \quad [2-16]$$

donde k_i pueden ser constantes positivas y v es una variable gaussiana con varianza unitaria.

Para funciones no cuadráticas unitarias G la aproximación queda:

$$J(y) \propto [E\{G_i(y)\} - E\{G_i(v)\}]^2 \quad [2-17]$$

3.6.3. Minimización de Información Mutua

La Información Mutua es otra forma de medir la independencia de variables aleatorias, ésta se emplea como una medida de la cantidad de información que las variables de un vector aleatorio tienen sobre el resto de las variables del conjunto. Reverenciándonos en el concepto de la entropía, la información mutua I entre las variables aleatorias (escalares) de y_i , $i = 1 \dots m$ es:

$$I(y_1, y_2, y_3, \dots, y_m) = \sum_{i=1}^m H(y_i) - H(y) \quad [2-18]$$

La información mutua se presenta siempre en valores positivos y es cero si y solamente si las variables son independientes. Con este tipo de información se puede medir la dependencia estadística de las variables aleatorias.

Una característica importante de la información mutua es que puede tener una transformación lineal invertible $\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{x}$:

$$I(y_1, y_2, y_3, \dots, y_m) = \sum_{i=1}^m H(y_i) - H(x) - \log|\det W| \quad [2-19]$$

3.7. Preprocesado para ICA

En secciones anteriores se han descrito algunas de las características estadísticas más importantes respecto a los métodos de ICA. Antes de aplicar cualquier algoritmo para realizar ICA, sería muy útil aplicar un preprocesado sobre los datos. En esta sección se presentan algunas técnicas de preprocesado que mejoran y simplifican la complejidad inherente en el problema de estimación del ICA.

3.7.1. Centrado

El preprocesado más básico y necesario es el de centrado de \mathbf{x} , por ejemplo restar su vector de media $\mathbf{m} = E\{\mathbf{x}\}$ para conseguir que \mathbf{x} sea una variable de media nula. Esto implica por tanto que \mathbf{s} es de media nula también.

Este preprocesado se realiza únicamente para simplificar la complejidad de los algoritmos de ICA. Eso no significa que la media no pueda ser estimada. Después de estimar la matriz de mezclado \mathbf{A} con los datos centrados, podemos completar la estimación mediante la suma del vector media de \mathbf{s} con las estimaciones centradas de \mathbf{s} . El vector media de \mathbf{s} viene dado por $\mathbf{A}^{-1}\mathbf{m}$, donde \mathbf{m} es la media que fue sustraída en el preprocesado.

3.7.2. Blanqueo

Otra estrategia útil dentro del preprocesado del ICA es el blanqueo de las variables observadas. Esto significa que antes de aplicar cualquier algoritmo de ICA, transformamos el vector observado \mathbf{x} linealmente de tal forma que obtenemos un nuevo

vector \tilde{x} , el cual es *blanco*³. Sus componentes están incorreladas y sus varianzas son iguales a la unidad. En otras palabras, la matriz de covarianza de \tilde{x} es igual a la matriz identidad:

$$E\{\tilde{x} \tilde{x}^T\} = I \quad [2-20]$$

La transformación de blanqueo es siempre posible. Un método popular para el blanqueo es el uso de la descomposición de autovalores (EVD) de la matriz de covarianza $E\{\tilde{x} \tilde{x}^T\} = EDE^T$, donde E es una matriz ortogonal de autovectores de $E\{\tilde{x} \tilde{x}^T\}$ y D es una matriz diagonal con los autovalores, $D = \text{diag}(d_1, \dots, d_n)$. Nótese que $E\{\tilde{x} \tilde{x}^T\}$ puede ser estimado de una forma estándar desde la muestra disponible $x(1), \dots, x(T)$. El blanqueo puede hacerse ahora como:

$$\tilde{x} = ED^{-1/2}E^T x \quad [2-21]$$

Donde $D^{-1/2} = \text{diag}(d_1^{-1/2}, \dots, d_n^{-1/2})$. El blanqueo transforma la matriz de mezclado en una nueva matriz \tilde{A} . Por tanto:

$$\tilde{x} = ED^{-1/2}E^T A s = \tilde{A} s \quad [2-22]$$

La utilidad del proceso de blanqueo reside en que la nueva matriz de mezclado es ortogonal, $\tilde{A}\tilde{A}^T = I$. El proceso de blanqueo reduce el número de parámetros a estimar. Dado que el procedimiento de blanqueo es muy sencillo en cuanto a complejidad resulta inteligente aplicarlo antes de proceder a ejecutar cualquier algoritmo de ICA [25].

3.8. Aplicaciones de ICA

Además de la ingeniería biomédica, el uso de ICA está ampliamente extendido a aplicaciones como las telecomunicaciones, usado principalmente en comunicaciones móviles, concretamente en CDMA (Multiplexación por División en Código). También se usa en procesamiento de imágenes y voz, así como el análisis de datos financieros, monitorización y procesamiento de radar.

3.9. Algoritmo ICA: Infomax

Una de las primeras formas planteadas para estimar ICA fue el algoritmo de aprendizaje no supervisado **Infomax**, propuesto en 1995 por Bell y Sejnowski [24], el cual se basa en el principio de transferencia de información óptima a través de neuronas.

El algoritmo no necesita ningún conocimiento previo de la distribución de las entradas, es decir es una regla de aprendizaje no supervisada. Está definido para señales que no estén corruptas por ningún tipo de ruido y para trabajar con fuentes Super-Gaussianas.

³ *White vector (vector blanco)*: Se dice que un vector es blanco cuando sus componentes están incorreladas y sus varianzas son iguales a la unidad.

En este algoritmo se maximiza la información mutua que la salida $\mathbf{y} = g(\mathbf{W}\mathbf{x})$ de una red neuronal contiene acerca de la entrada \mathbf{x} para maximizar indirectamente la información mutua entre unidades entrada; esto se consigue cuando se maximiza la entropía de la salida dada por:

$$H(y) = -E[\ln(f_y(y))] = -\int_{-\infty}^{\infty} f_y(y) \ln(f_y(y)) dy \quad [2-23]$$

donde $f_y(y)$ es la función de densidad de probabilidad de la salida, la cual para el caso de múltiples entradas y salidas está dada por:

$$f_y(y) = \frac{f_x(x)}{|J|} \quad [2-24]$$

donde J es el Jacobiano de la transformación y está dado por el determinante de la matriz de derivadas parciales de la salida \mathbf{y} .

$$J = \det \begin{bmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial y_m}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_m}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad [2-25]$$

Si se sustituye la ecuación [2-24] en la ecuación [2-23] se obtiene

$$H(y) = E[\ln|J|] - E[f_x(x)] \quad [2-26]$$

En el algoritmo **Infomax** la maximización de la entropía dada por [2-26] se realiza maximizando el término $E[\ln|J|]$ de la ecuación [2-26]. Para maximizar este término se usa el gradiente ascendente sobre los elementos de \mathbf{W} , con una regla de actualización de pesos dada por:

$$\Delta W \propto \frac{\partial H}{\partial w} = \frac{\partial}{\partial w} \left(\ln \left| \frac{\partial y}{\partial x} \right| \right) = \left(\frac{\partial y}{\partial x} \right)^{-1} \frac{\partial}{\partial w} \left(\frac{\partial y}{\partial x} \right) \quad [2-27]$$

para el caso en el que la función de transferencia sea:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-u}}, \text{ donde } u = Wx \quad [2-28]$$

los términos de la ecuación [2-27] se pueden evaluar como:

$$\frac{\partial y}{\partial x} = wy(1 - y) \quad [2-29]$$

$$\frac{\partial}{\partial w} \left(\frac{\partial y}{\partial x} \right) = y(1-y)(1+wx(1-2y)) \quad [2-30]$$

si se divide la ecuación [2-30] entre la ecuación [2-29] y el resultado lo remplazamos en la regla de actualización general [2-27] se obtiene la regla de aprendizaje para la función de transferencia de la ecuación [2-28]:

$$\Delta W \propto [W^T]^{-1} + (1-2y)x^T \quad [2-31]$$

Recordemos que el objetivo es llegar a calcular una matriz de pesos W , la cual es la inversa de A con algunos cambios en escala y permutaciones, de modo que se puedan recuperar las señales independientes originales como: $u=Wx$. Para un peso individual, w_{ij} la regla de aprendizaje es la siguiente:

$$\Delta w_{ij} \propto \frac{cof w_{ij}}{\det W} + x_j(1-2y_i) \quad [2-32]$$

donde $cof w_{ij}$ es el cofactor de w_{ij} .

Capítulo 4

El Dolor

4.1. Características de la Sensación de Dolor

La Organización Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, *Internacional Association for the Study of Pain* [3]), define a esta sensación como ‘una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño’. Es, sin embargo, una definición vaga, que denota la dificultad para definir una experiencia que, en cualquier caso es desagradable, pero también subjetiva, y que cada persona o, incluso una misma persona, dependiendo de sus circunstancias sociales, económicas, afectivas o personales, la evoca con una intensidad afectiva y emocional diferente. Todos aprendemos desde muy pequeños que el dolor se asocia con un daño o lesión en nuestro cuerpo y, por tanto, cualquier cosa que nos pueda provocar una lesión, por pequeña que sea, provoca dolor y debe ser evitada. Sin embargo, hay ocasiones en las que lesiones importantes no causan dolor, bien por degeneración o alteración de los sistemas encargados de provocar esta sensación, bien por la activación de sistemas que impiden su aparición. En otras ocasiones se experimenta dolor sin existir una lesión o alteración patológica objetivable, bien por alteraciones psicológicas, bien por alteraciones físicas del sistema nervioso central difíciles de identificar. En estos casos la sensación experimentada escapa a los límites de la definición académica, pero no por ello debemos olvidar que el dolor sigue existiendo y estas personas han de ser tratadas en consecuencia. El dolor es por tanto una experiencia que traspasa el propio concepto de sensación. Es incluso un estado que, ni es uniforme, ni desencadena actitudes uniformes; que posee una dimensión específica y diferenciadora del resto de las sensaciones y que posee una enorme trascendencia emocional y social.

El dolor se origina tras un estímulo periférico, que puede ser un traumatismo, una inflamación o una isquemia. Este estímulo es trasladado por un nervio periférico a través de una serie de fibras especializadas, llamadas nociceptores, que van hasta la médula espinal desde donde ascienden a lo largo de vías medulares hasta llegar al

tronco y la corteza cerebral en la que se hará consciente [27]. Esto recibe el nombre de nocicepción.

4.2. Nocicepción

La nocicepción son los cambios bioquímicos y nerviosos producidos en respuesta a estímulos nocivos [28].

En la nocicepción distinguimos cuatro etapas: una primera etapa es la transducción, en la que se convierte una lesión tisular y una respuesta bioquímica en una respuesta nerviosa, este daño tisular libera sustancias que producen dolor local o sustancias algésicas en el líquido extracelular que rodea a la lesión [28]. En la siguiente etapa, hay una transmisión donde las lesiones y la inflamación activan a los nociceptores que procesan y transmiten la información del estímulo doloroso al Sistema Nervioso Central (SNC). En las terminaciones nerviosas periféricas y viscerales hay dos tipos principales de nociceptores, que son las fibras A δ y las fibras C [28]. En la tercera etapa de la nocicepción se produce una modulación del dolor, que consiste en la capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso por inhibición de las astas dorsales de la médula y también a otros niveles como puede ser a nivel periférico [29]. Y una última etapa que es la percepción del dolor. Es el proceso final en el que las tres primeras etapas interactúan con una serie de otros fenómenos individuales, creando así la experiencia subjetiva y emocional del denominado dolor [29].

4.3. Nociceptores

La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inócuos y estímulos nocivos, debido a que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas mientras que no responden o responden de forma irregular a estímulos de baja intensidad, con lo que el valor absoluto de las intensidades nocivas no es constante entre todos los tejidos.

Los nociceptores, en la transmisión de estímulos, contienen los axones de las neuronas cuyos cuerpos celulares están en los ganglios aferentes de la raíz dorsal de la médula espinal. El axón de estas neuronas se bifurca tomando dos caminos, uno de ellos llega a los tejidos inervados y el otro a la médula espinal (Figura 9).

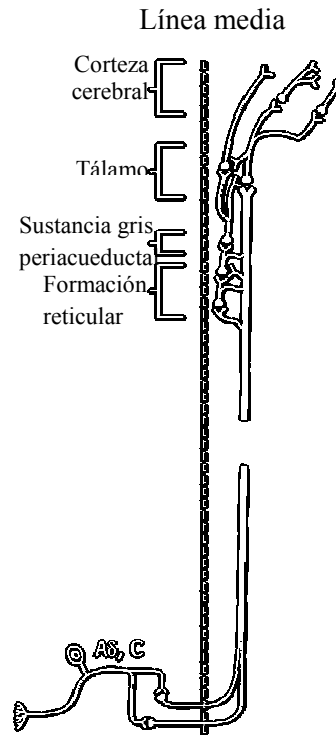


Figura 9: Vías del dolor desde el receptor hasta la percepción

Los nociceptores se clasifican dependiendo de su diámetro y grado de mielinización, según los factores que determinan la velocidad de conducción [27]. Existen cuatro tipos de fibras, I y II, que son las fibras gruesas, y en los tipos de fibras III y IV que son las fibras finas. El número total de fibras finas es mayor que el de las fibras gruesas, pero la representatividad electrofisiológica en las fibras gruesas es mucho mayor que en las fibras finas: (Tabla 1)

- Las fibras Aα son las que tienen un mayor diámetro (12 -20 micras), por lo que tienen una gran velocidad de conducción (70-120 m/s). Estas fibras Aδ están dentro de las fibras de tipo Ia y Ib. Las fibras implicadas son las fibras aferentes las fibras musculares y las motoneuronas α [30].
- Las fibras Aβ son las que están presentes en los nervios que inervan la piel. Son las que tienen un mayor diámetro (6-12 micras), teniendo una alta velocidad de conducción (30-70m/s), siendo de tipo II. Su estímulo transmite una sensación mecánica. Las fibras implicadas son fibras aferentes cutáneas y viscerales [30].
- Las fibras Aδ que son de un diámetro menor (2- 6 micras) y están mielinizadas, tienen una velocidad de transmisión de dolor rápida y de corta duración (4-30 m/s). Pertenecen a las fibras de tipo III. Su estímulo desencadena una reacción rápida. El dolor se percibe con carácter punzante. Las fibras implicadas son las motoneuronas γ, fibras aferentes del dolor y temperatura, especialmente frío [30].
- Las fibras C son las de menor diámetro (<2 micras) y no están mielinizadas, su velocidad de transmisión es lenta y permanente (0.5-2 m/s), las cuales son del tipo IV. El dolor se percibe como un escozor o una quemazón. Las fibras implicadas son las aferentes de temperatura y dolor [30].

Tamaño (μ)	Velocidad de conducción (m/s)	Tipo	Fibras
12-20	70-120	Ia, Ib A α	Aferentes musculares Motoneuronas α Potenciales evocados
6-20	30-70	II, A β	Aferentes cutáneas y viscerales
2-6	4-30	III, A δ	Motoneuronas γ Aferentes del dolor y viscerales
<2	0,5-2,0	IV C	Aferentes de temperatura y dolor

Tabla 1: Tipos y principales características de las fibras del nervio periférico

4.4. Fibras A δ y C

La conducción nerviosa mediante estímulos eléctricos (neurografía) valora la función de las fibras de gran diámetro. El estudio de las fibras de pequeño diámetro requiere técnicas especiales [30].

Las fibras A δ se activan mediante estímulos nocivos mecánicos y térmicos. Las fibras C se activan mediante estímulos nocivos químicos, térmicos y mecánicos. Las estructuras somáticas y las estructuras profundas son ricas tanto en fibras A δ como en fibras C. Sin embargo, las estructuras viscerales son ricas en fibras C y muy pocas fibras A δ [28].

Las fibras A δ son las que permiten determinar la ubicación precisa de la lesión. Mientras que las fibras C permiten que la transmisión del dolor se prolongue durante un tiempo después de la lesión, esto es debido a la velocidad de conducción.

Los nociceptores son especiales porque su estimulación repetida da lugar a una mayor sensibilidad, un umbral más reducido y una respuesta más prolongada frente a la estimulación de otras fibras [28].

El bloqueo de las fibras A δ y las fibras C produce una supresión del impulso doloroso [31].

Como se ha mencionado anteriormente, los axones de las neuronas aferentes llegan a la médula espinal por la raíz dorsal y terminan en el asta posterior de la sustancia gris estableciendo contacto entre otras neuronas por sinapsis que llevan los impulsos hasta los centros cerebrales. Cada axón contacta con varias neuronas medulares, y cada neurona recibe impulsos de varios axones tanto sensitivos como viscerales, con lo que los impulsos de terminaciones periféricas convergen sobre las mismas neuronas que determinados impulsos viscerales. Así la estimulación de neuronas medulares se atribuye a un impulso externo.

Las vías del dolor siguen principalmente el haz anterolateral, aunque por el cordón dorsal transcurre información nociceptiva visceral [32].

Los axones de las neuronas medulares se dirigen a la sustancia blanca anterolateral del lado contrario de la médula formando así el tracto espinotalámico contralateral por el que llegan hasta el tálamo y otros tractos paralelos que se distribuyen por varias estructuras del tronco encefálico [33].

Estos axones del haz espinotalámico contactan con las neuronas situadas en los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza somatosensorial, que es ahí donde se procesa la información sobre el carácter, intensidad y localización del dolor.

En su camino ascendente algunos axones del tracto espinotalámico terminan en los núcleos mesencefálicos y bulbares contactando con las neuronas que constituyen el origen de las vías descendentes inhibitorias [30].

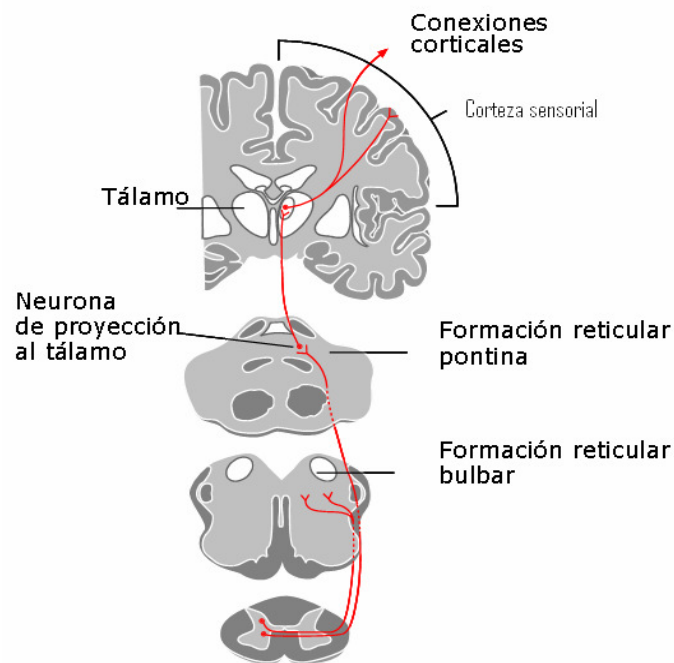


Figura 10: Vía espinotalámica

Las proyecciones de las vías del dolor alcanzan el tronco cerebral tanto por vías específicas como la del tracto espinoreticular o la del tracto espinoreticulomesencefálico alcanzando la sustancia gris y el sistema límbico a través del hipotálamo o por colaterales del tracto espinotalámico [30].

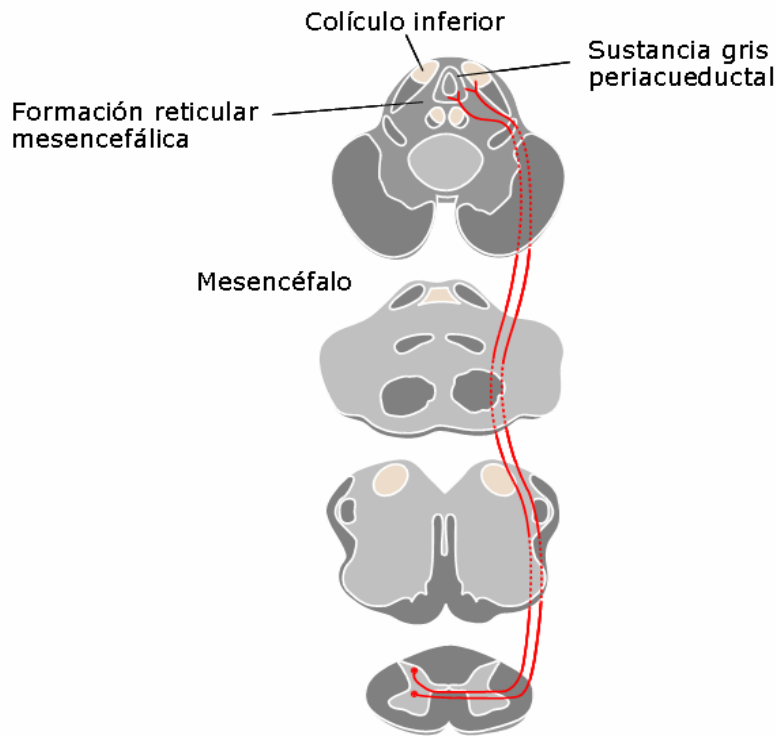


Figura 11: Vía espinomesencefálica

Ante estímulos dolorosos, cada persona experimenta un dolor de distinta intensidad por lo que hay varios mecanismos endógenos moduladores del dolor.

Uno de los mecanismos endógenos para la modulación del dolor se inicia en el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo. Mediante fibras que descienden por los haces dorsolaterales de la médula espinal y actúan a través del asta posterior ejerciendo un bloqueo por inhibición presináptica de aferencias nociceptivas [27].

Otro mecanismo para la modulación del dolor está mediado por aminas biógenas como la noradrenalina y la serotonina. La unión de estas moléculas a receptores específicos frena la transmisión del impulso doloroso. Las sustancias externas que actúen estimulando a estos receptores, o aumentando la cantidad de aminas biógenas en el espacio intersináptico producirán un cierto grado de analgesia [27].

4.5. Sistemas de Inhibición del Dolor

En situaciones de estrés intenso se activan todos los mecanismos de alarma y nuestro cerebro decide qué es lo más importante para la integridad del cuerpo, si ser conscientes del dolor que podemos experimentar como consecuencia de unas lesiones sufridas, o si activar sistemas que nos permitan huir de la situación de peligro o incluso luchar contra ella si fuera necesario. Lógicamente, la presencia de un dolor intenso nos impediría afrontar una realidad más peligrosa, por lo que se suprime el dolor hasta que esa situación haya pasado. Asimismo, cuando nos damos un golpe en una parte de nuestro cuerpo, la reacción inmediata consiste en frotar vigorosamente esa zona lesionada, porque sabemos que de esta forma aliviamos la sensación de dolor. Son ejemplos sencillos de que existen sistemas endógenos que pueden controlar la intensidad del dolor y dieron lugar a la famosa teoría de la compuerta, propuesta por Ronald Melzack

y Patrick Wall. Según esta teoría, un mensaje nociceptivo puede atravesar la médula espinal y llegar a centros superiores evocando la sensación de dolor (la compuerta está abierta), pero puede también interrumpirse en su camino evitando la aparición del dolor (la compuerta está cerrada). Una u otra posibilidad depende del estado de activación de sistemas de control nociceptivos. Hoy sabemos que esta teoría, aunque de forma básica sigue teniendo vigencia, es mucho más compleja que la propuesta inicial. Se reconocen al menos dos tipos de sistemas de control de la información nociceptiva, un control local o medular y un control supramedular. En el primer caso, la interacción entre sistemas táctiles (frotamiento de la zona lesionada) y sistemas nociceptivos evita, o al menos alivia, la sensación de dolor. En el segundo caso, la activación de zonas rostrales del tronco del encéfalo o la sustancia gris periacueductal interrumpe la transmisión del mensaje a través de axones proyectados sobre las neuronas medulares. Por todo ello, deberíamos quizá de hablar de un sistema nociceptivo pero también de un sistema antinociceptivo.

Existen muchos aspectos desconocidos en las fases de transmisión e interpretación de la información nociceptiva pero quizá el más desconocido es el propio fenómeno de inhibición endógena del dolor, quizá por la complejidad y redundancia de los sistemas de neuromodulación implicados en estos sistemas.

4.6. Tipos de Dolor

No existe un solo tipo de dolor; se pueden diferenciar tantos tipos como individuos lo sufran, como situaciones emotivas puedan experimentar tales individuos, o como estructuras del sistema nociceptivo puedan ser afectadas por una lesión. Evidentemente, no es igual la percepción de un dolor en un brazo unos días después de haber jugado un partido de tenis, que unos días después de haber perdido a un pariente o amigo por un infarto de miocardio. De la misma manera, no es lo mismo la simple activación de receptores periféricos por un estímulo nocivo o inflamatorio, que la lesión tisular más o menos grave del propio tejido nervioso.

Según el origen del estímulo nocivo podemos diferenciar un dolor somático y un dolor visceral; un dolor superficial, si interesa esencialmente a la piel y tejido celular subcutáneo, y un dolor profundo, cuando el daño se inicia en las vísceras, los músculos, periostio o articulaciones y tejidos circundantes. La sensación provocada es diferente en cada caso y depende también del carácter agudo o crónico de la lesión.

Cuando nos referimos globalmente a situaciones en las que las estructuras que integran el sistema nociceptivo funcionan de forma normal hablamos de dolor fisiológico o nociceptivo. Lo denominamos así porque es una sensación que deriva de la activación del sistema nociceptivo, en condiciones normales o fisiológicas, y podemos darle una explicación racional o fisiológica. Este tipo de dolor se caracteriza porque la sensación que se evoca es directamente proporcional a la duración e intensidad del estímulo. Es un sistema de alarma que avisa de la presencia de una agresión o de un medio hostil y que, por tanto, tiene una función de defensa y es necesario para la integridad del organismo.

En otras situaciones, sin embargo, un estímulo de una exagerada intensidad o duración (u otros procesos infecciosos o inflamatorios), es capaz de provocar una reacción inflamatoria neurogénica. El dolor inflamatorio tiene características diferentes al dolor

fisiológico. Se pierde la relación entre la intensidad y duración del estímulo y la duración e intensidad de la sensación dolorosa.

En casos de lesiones del sistema nervioso, se liberan grandes cantidades de factores de crecimiento nervioso que en algunos casos generan nuevos circuitos sinápticos patológicos. Estos circuitos, en forma de bucles de retroalimentación, cronifican y multiplican la información nociceptiva provocando el llamado ‘dolor neuropático’. Es sinónimo de ‘dolor crónico’, ‘dolor patológico’, ‘dolor de difícil tratamiento’ o incluso ‘dolor intratable’, y se traduce en situaciones de calidad de vida muy bajas. En estos tipos de dolor el mensaje nociceptivo se amplifica a niveles anormales y se desvirtúan los mecanismos conscientes de evocación y percepción del dolor.

Capítulo 5

Relaciones Experimentales

5.1. Osciladores Cerebrales y Dolor

Existen estudios que miden la corriente del flujo cerebral y muestran que la actividad nociceptiva de las áreas corticales, no sólo se observa durante el dolor sino también durante la estimulación del dolor [34,35,36]. Entre estas áreas, el cortex somatosensorial podría estar unido a la anticipación sensorial [35, 36,37,38].

En la mitad del área del cíngulo y el área frontal podrían estar comprometidas en la anticipación de aspectos cognitivos y afectivos de la experiencia del dolor, en una adecuada respuesta conductual, en el sistema viceromotor y en acontecimientos de la memoria [34,35,36,37,38,39,40,41]. La anticipación del área cortical se puede detectar con el EEG a lo largo de la banda α entre 6 y 12 Hz [42,43,44].

Como ya se ha explicado, el ritmo α es la oscilación dominante dentro del espectro del EEG en humanos y disminuye durante eventos fisiológicos que pueden estar relacionados con la atención [45]. La menor amplitud del ritmo α transfiere una mejor información a través de las vías del talamo-cortical y cortico-cortical [45,46]. Un estudio de EEG muestra una supresión del ritmo α precedido por algún estímulo [47]. Otro estudio de alta resolución en EEG apunta hacia una supresión del ritmo α sobre el cortex sensoriomotor primario antes de la estimulación dolorosa [48]. En un EEG la anticipación del ritmo α predice la percepción de la intensidad del dolor [49].

En la valoración del dolor por un EEG continuo, podemos ver la asociación que existe entre la percepción del dolor y la frecuencia entre las oscilaciones α durante la estimulación en reposo. Los registros que producen una respuesta neurofisiológica del cerebro son provocados por estímulos nocivos que se basan en estímulos cortos lo que induce a distintos potenciales evocados [50].

5.2. Estimulación Cutánea con Láser CO₂

Es una técnica no invasiva en la que el láser no está en contacto directo con la piel, y sólo los nociceptores de la piel son activados [51]. Tanto las fibras mielinicas A δ como las fibras C amielinicas se activan por una alta intensidad del rayo láser de CO₂ [52,53].

La sensación que se produce en el paciente es de un pequeño pinchazo y se cree que activa a los receptores de la temperatura y del dolor sin activar los de la propiocepción. La proyección del CO₂ no es visible, por lo que su aplicación se puede localizar con la ayuda de un rayo simultaneo de helio-neón que da el color rojo.

El estímulo producido por el rayo láser produce un pulso de calor que aumenta la temperatura de los 100 μ m mas superficiales de la epidermis, estimulando las terminaciones nerviosas, las fibras A δ y las C.

Cuando el paciente siente sólo un pinchazo se están estimulando las fibras A δ (5-30m/s). Cuando el paciente siente una quemazón se activan las fibras C (0.4-1.8 m/s), y cuando el paciente tiene una sensación de calor se activan las fibras C térmicas (0.4-1.8m/s).

5.3. Potenciales Evocados del Estímulo Láser (LEP)

La estimulación con láser se utiliza para valorar el umbral de dolor (la intensidad mínima de energía necesaria para provocar dolor en el sujeto) pero también se utiliza en neurofisiología para el estudio de los potenciales evocados del estímulo láser (LEP) y en neuroimagen funcional para identificar las áreas cerebrales que se activan por el estímulo del dolor.

Los LEPs se han estudiado tanto en evaluaciones clínicas de pacientes con dolor como en la investigación de mecanismos corticales en la sensación del dolor.

La estimulación dolorosa usando el láser CO₂ proporciona un dolor agudo, punzante, localizable y con un grado de sensación adecuado para estudios clínicos y experimentales [54,55]. Activa a los nociceptores A δ y C y evoca, a nivel cortical, potenciales de campo eléctrico o magnético [55,56].

5.4. Electroencefalografía y Láser

El uso de los procedimientos de inducción de dolor permite, entre otras cosas, evaluar en condiciones controladas la eficacia de los tratamientos, analizar cuáles son las variables que ejercen un efecto diferenciador de la experiencia [57,58].

La nocicepción comienza cuando se activan los nociceptores A δ y C. Sin embargo, el procesamiento de la información nociceptiva por el cortex requiere que antes el dolor se experimente de una forma consciente. Para caracterizar esta experiencia en la actividad cortical se registran potenciales evocados provocados por estímulos láser que son idénticos a los estímulos nociceptivos percibidos o no percibidos. Estos estímulos láser activan los nociceptores de la piel [59].

El EEG y la estimulación por láser nos sirven como herramientas para la investigación en el dolor. La estimulación láser activa de forma selectiva a los nociceptores A δ y C en las capas superficiales de la piel. Su potencia de salida produce calor que mejora la sincronización de las fibras aferentes y permite el registro de los potenciales evocados con láser.

Una breve radiación de estímulos láser se puede usar para activar los nociceptores A δ y C con lo que se obtienen unas respuestas cerebrales durante el curso del EEG. Los potenciales evocados láser se han usado en los últimos 30 años para obtener un conocimiento sobre los mecanismos corticales en la nocicepción y el dolor en humanos suponiendo que se reflejan las actividades de los nervios involucrados en el procesamiento nociceptivo [60].

Capítulo 6

Resultados Experimentales

6.1. Entorno Experimental

6.1.1. Sujetos

Los experimentos realizados en este proyecto fueron hechos a 8 sujetos sanos, de los cuales 4 eran mujeres y 4 eran hombres, de edades comprendidas entre los 24 y 39 años.

Los sujetos estaban sentados en una habitación con poca luz y se les explicó que tenían que estar con los ojos abiertos y lo más concentrados posible.

6.1.2. Electroencefalograma

Una vez que los sujetos fueron sentados en una silla para realizar toda la prueba se les colocó un gorro de electrodos para registrar las señales de EEG, los electrodos de dicho gorro están situados en las posiciones convencionales del Sistema Internacional 10-20. A cada electrodo se le inyectó un gel conductor para facilitar el contacto con el cuero cabelludo y para conseguir que bajasen las impedancias ya que si se consigue que el valor de impedancia sea inferior a $5\text{ K}\Omega$ se tendrá un registro bastante limpio.

El gorro se conectó a un electroencefalógrafo Micromed Brain Quick EEG SAM32 de 32 canales, y éste al ordenador que tiene el software necesario para el registro EEG (programa System Plus).

Al sujeto se le colocaron dos electrodos extracefálicos, uno de ellos era la tierra y se puso en la mano derecha del individuo. El segundo electrodo era la referencia y se colocó detrás de la oreja derecha.

A parte de los 19 canales EEG grabados con el gorro de electrodos (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1 y O2) se grabó un canal bipolar EOG, para ello se colocarán dos electrodos adicionales, uno encima del ojo derecho y otro debajo de este mismo ojo. Estos electrodos registraron la actividad ocular que nos sirvió posteriormente para poder eliminar el artefacto creado por los movimientos oculares.

Las señales EEG y EOG fueron registradas con una frecuencia de muestreo de 256 Hz, filtradas por un filtro paso alto de frecuencia 0,016 Hz y un filtro notch de 50 Hz y amplificadas con una ganancia de 10000.

6.1.3. Estimulación Láser y Estimulación Eléctrica

El experimento esta compuesto de dos registros de EEG, uno con estímulos láser y otro con estímulos eléctricos. El estímulo eléctrico nos sirve como control para valorar la especificidad de los cambios que se observan durante el EEG en relación a la sensibilidad y al dolor. Para la estimulación láser se usará un láser CO₂ de EL. EN. Group, modelo Neurolas y para la estimulación eléctrica se usará un estimulador Digitimer, modelo DS7A. Mientras se realiza el registro láser tanto el sujeto como el investigador llevarán unas gafas que protejan los ojos del rayo láser.

La estimulación eléctrica y láser se hace a intensidad umbral. Para ello se debe encontrar el umbral eléctrico y el umbral láser de cada uno de los sujetos antes de realizar los experimentos.

Para buscar el umbral láser se proyectan en la porción dorsal de la mano izquierda del sujeto unos estímulos láser, se establece una intensidad del estímulo común a todos los sujetos de 4.5 W, con una duración variable entre cada sujeto de 15-30 ms. Al sujeto se le darán 10 estímulos para buscar el umbral y se irá aumentando la duración del estímulo. El umbral láser del sujeto será aquella duración mínima del estímulo que haga que el sujeto sienta el 50% de los estímulos de forma dolorosa y el otro 50% de los estímulos de forma no dolorosa.

Para buscar el umbral eléctrico, al sujeto se le colocará en el nervio mediano de la mano izquierda un electrodo con dos almohadillas mojadas que conducen la corriente eléctrica. Este electrodo que conduce la corriente eléctrica esta conectado al generador de impulsos eléctricos. En este caso los valores fijos de la estimulación eléctrica son corriente de 200 μ s y potencial de 400 V. Al igual que en el experimento láser, a los sujetos se les darán 10 estímulos y se irá aumentando la intensidad entre 5-6.5 mA para encontrar el umbral. El umbral será aquella intensidad mínima que haga que el sujeto sienta el 50% de los estímulos y el otro 50% no los sienta.

6.1.4. Registro Láser y Eléctrico

Como se ha dicho anteriormente a cada uno de los sujetos se les realizan dos registros EEG, uno mientras se le da estimulación láser y otro mientras se le da estimulación eléctrica.

Una vez que fijados los parámetros de estimulación a umbral se debe colocar el gorro y los electrodos necesarios para comenzar con los registros.

El paradigma experimental es muy sencillo, a cada sujeto se le van a dar un total de 100 estímulos, serán estímulos láser o eléctricos dependiendo de que parte de experimento se esté realizando. Estos estímulos se dan cada 16 segundos y tienen una variabilidad temporal del 10%. Dos segundos antes de cada estímulo el sujeto escuchará un sonido y luego recibirá el estímulo (Figura 12). El sujeto debe pulsar una tecla con la mano derecha (contralateral del estímulo) para decirnos si ha tenido una sensación dolorosa o no dolorosa en el caso de estimulación láser y en el caso de estimulación eléctrica nos dirá si ha sentido o no el estímulo.

Es muy importante remarcar que todos los estímulos láser que recibe el sujeto los siente, pero no todos los percibe como dolorosos, siendo siempre la misma intensidad.

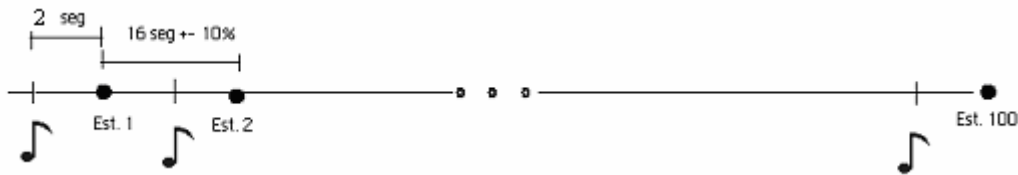


Figura 12: Paradigma experimental

Una vez terminado todo el proceso se parará el registro de EEG y se realizará el análisis de los datos obtenidos para finalmente interpretar los resultados del análisis.

6.1.5. Montaje Experimento

Tanto el experimento láser como el eléctrico son experimentos automatizados gracias al montaje que se va a explicar (Figura 13, Figura 14).

Se tiene un ordenador que será el que ordene al láser dar los estímulos cada 16 segundos, para esto se utiliza el software llamado Paradigm. Una vez que el láser recibe la orden da el estímulo al sujeto. Además de dar el estímulo, el láser manda una señal al ordenador en el cual se está grabando el registro EEG para grabar en un canal el tiempo en el que se ha dado el estímulo. Cuando el sujeto recibe el estímulo pulsa una tecla para contestar si ha tendio sensación dolorosa o no dolorosa, esta respuesta queda almacenada en el programa Paradigm. Todo este proceso lo se puede ver en la Figura 13.

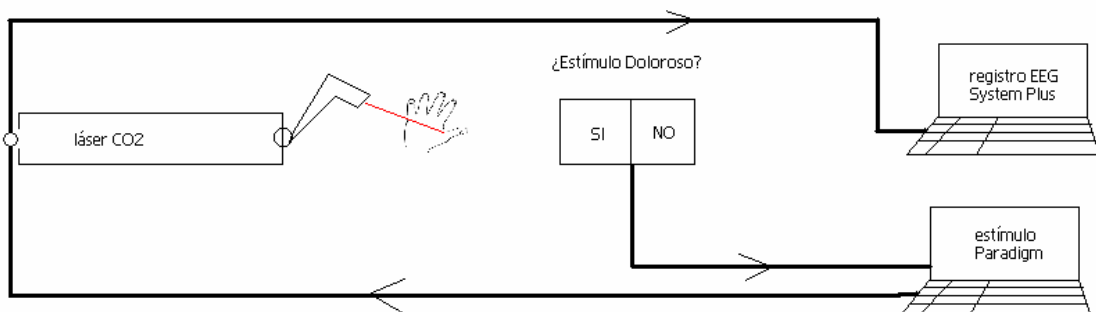


Figura 13: Montaje láser

En el caso del registro eléctrico el montaje es el mismo que en el láser pero reemplazando el láser por el estimulador eléctrico (Figura 14).

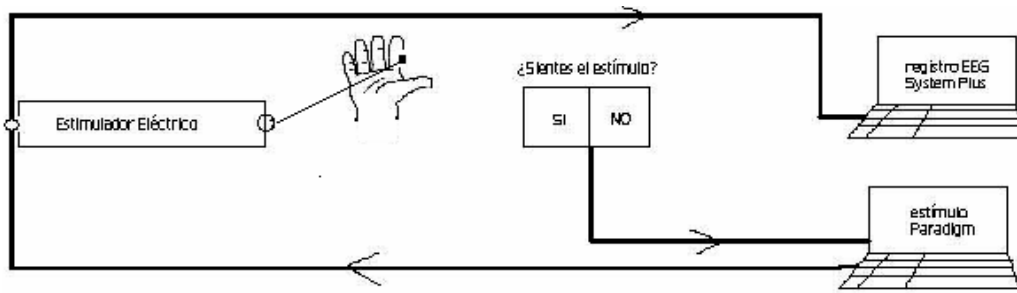


Figura 14: Montaje eléctrico

Gracias a estos montajes se tiene registrado todo lo que pasa en el experimento, no es suficiente grabar los canales EEG y EOG que se registra con el programa System Plus ya que a la hora de hacer el análisis de los datos se necesitarán variables como son el tiempo exacto donde ha ocurrido un estímulo y la respuesta del sujeto a dicho estímulo.

6.2. Experimentos

6.2.1. Preprocesado de los Datos

Todos los datos han sido analizados bajo el entorno de Matlab a través del toolbox EEGLAB [61] y script realizados por nosotros. Los registros EEG fueron exportados en formato .TRC del programa System Plus. Gracias al plugin del EEGLAB *micromed data import* se pudo trabajar en Matlab con los registros EEG.

Aplicando una técnica matemática se puede descomponer los datos cerebrales obtenidos por los registros de EEG. La técnica matemática que se usa es el ICA, técnica explicada en el capítulo 3. Como ya se comentó, el análisis de componentes independientes nos sirve para resolver el problema BSS. Gracias a esta técnica se pueden limpiar nuestros registros EEG ya que como ya se vio en el capítulo 2, un EEG se obtiene mediante la aplicación de electrodos al cuero cabelludo, que registran los diminutos impulsos eléctricos de las neuronas, cada electrodo recoge todas las señales sin criterio de selección alguno. Aplicando la técnica ICA se pueden separar las señales no cerebrales de las cerebrales que han sido captadas por los electrodos.

ICA fue usada en EEG por primera vez por Makeig [62] y hoy en día se usa frecuentemente para eliminar parpadeos, movimientos musculares y artefactos de ruido en los EEG. [63, 64].

El éxito de ICA al aplicarlo a los datos de EEG está estrictamente determinado por el grado en que las dinámicas del EEG encajan en el modelo de ICA. El primer requisito, que las fuentes subyacentes se mezclen linealmente en los registros del electrodo, es asegurado por la biofísica del volumen de conducción en las frecuencias de EEG [65]. La suposición de estacionariedad espacial relativa de las fuentes de EEG es compatible, al menos, con pruebas de modularidad cerebral de la anatomía y la imagen funcional. La asunción de relativa independencia de las fuentes de señales es compatible con modelos fisiológicos que enfatizan el acoplamiento local, intracortical de corto rango y radial

talamocortical, en la generación de sincronías locales eléctricas en el rango de EEG [66].

Por todo lo dicho anteriormente, antes de realizar el análisis de los datos hay que prepararlos. Lo primero que se hace es eliminar los artefactos oculares y musculares que contaminan los registros EEG. Para ello se descomponen los EEG en componentes independientes usando ICA. En nuestro caso se hará uso del toolbox EEGLAB ya que incluye un análisis basado en varios algoritmos ICA. En particular, EEGLAB posee la función *runica()* [67] que implementa el algoritmo *Infomax* [24] descrito en uno de los capítulos anteriores (apartado 3.9) y que será el que se use para eliminar artefactos en nuestros registros EEG.

El algoritmo *Infomax* en su forma original sólo puede separar fuentes de actividad con distribuciones super-Gaussianas. Si en los datos hay artefactos eléctricos grandes, es preferible usar la opción '*extend*' de *runica()* [68], gracias a esta opción el algoritmo puede encontrar fuentes con distribución de actividad subgaussiana, como artefactos eléctricos y/o actividad lenta.

Infomax usa una combinación de los momentos de alto orden de los datos para encontrar componentes independientes, es decir, para descomponer los datos EEG. El algoritmo *Infomax* encuentra las componentes independientes que son fisiológicamente verosímiles, funcionalmente distintos, y a menudo tienen semejanzas espaciales y funcionales en los conjunto de datos, sesiones y sujetos.

Una vez eliminados los artefactos se reconstruyen las señales bipolares ya que los datos exportados directamente del software del EEG eran señales unipolares. Como ya se dijo, en el montaje de señales unipolares se registra la diferencia de potencial entre un electrodo activo y uno de referencia común a todos los canales. Normalmente, en todos los aparatos de EEG se almacenan los datos en montaje de referencia común ya que cualquier otro montaje se puede construir a partir del montaje común.

Nos interesa trabajar con diferencias de potencial entre dos electrodos activos, canales bipolares. Se construyen 14 canales bipolares: F8T8, T8P8, Fp2F4, F4C4, C4P4, P4O2, FzCz, CzPz, Fp1F3, F3C3, C3P3, P3O1, F7T7 y T7P7.

Una vez reconstruidas las señales bipolares se sigue limpiando la señal de EEG, para ello se promedian todos los canales bipolares registrados y ese promedio se elimina de todos los canales bipolares EEG.

Una vez en este punto ya se tiene la señal de EEG limpia de artefactos por lo que se podrá realizar el análisis.

6.2.1.1. Eliminación de Artefactos

Se va a mostrar como se han eliminado los artefactos de los registros de EEG grabados con el programa System Plus (Figura 15). Para ello nos fijaremos en el experimento láser de uno de los sujetos ya que para el resto de los sujetos y para los registros del experimento eléctrico el proceso es el mismo.

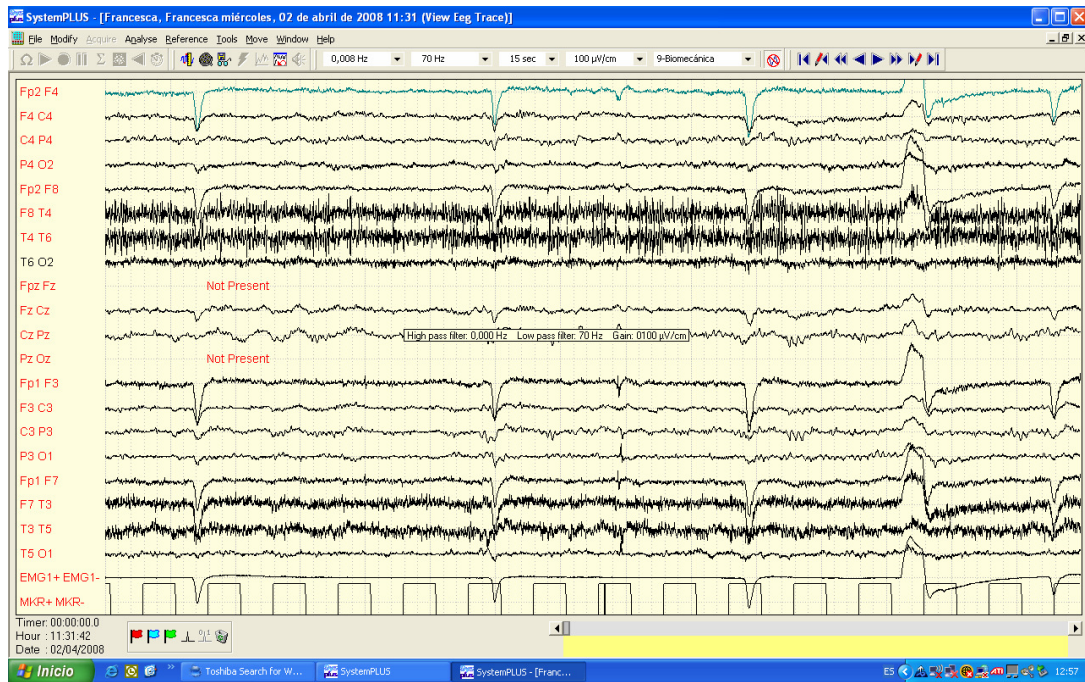


Figura 15: Registro EEG con System Plus

Una vez exportado el registro grabado con el software System Plus (Figura 16) se pasa a realizar el análisis ICA con el software EEGLAB. El resultado de este proceso son 20 componentes independientes (Figura 17).

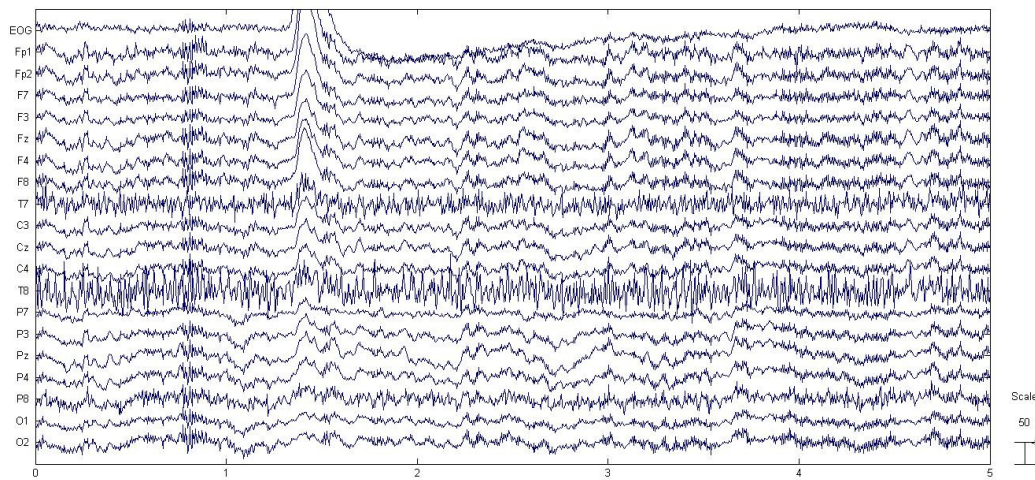


Figura 16: Registro EEG exportado a Matlab con el software EEGLAB

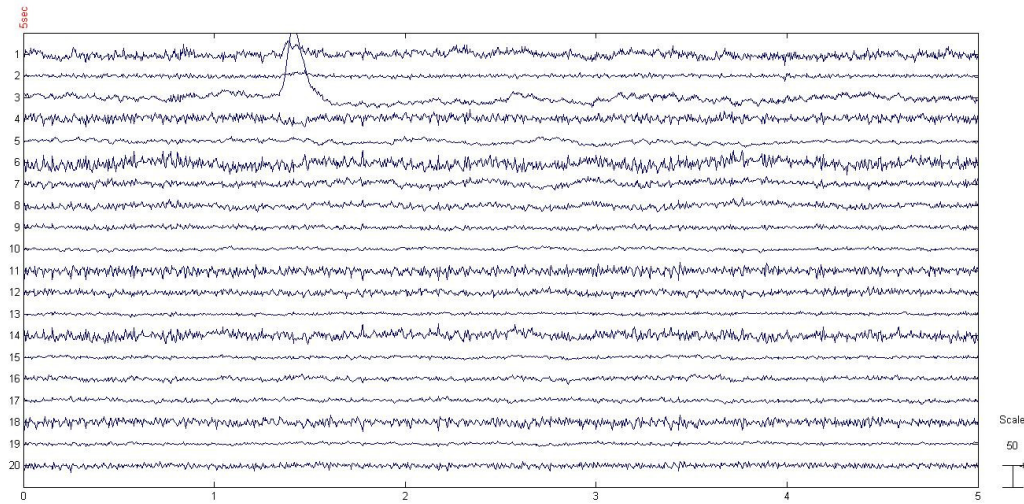


Figura 17: Componentes independientes después de realizar el análisis ICA

Para saber cuál es la componente que representa un artefacto lo que se hace es ver los espectros de potencia de dichas componentes, ya que se sabe que el espectro de potencia de un artefacto ocular y un artefacto muscular producido por la mandíbula tiene la forma mostrada en la Figura 18.

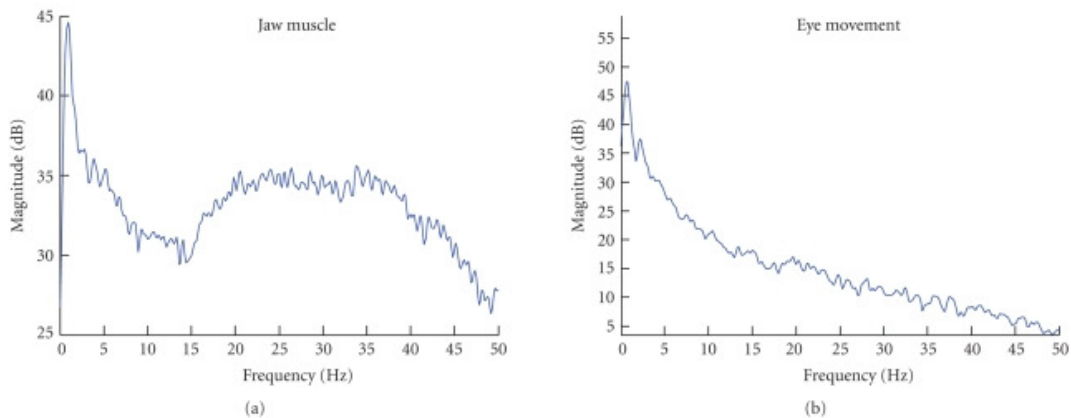


Figura 18: Densidad espectral de potencia de dos artefactos: artefacto muscular creado por la mandíbula (a) y artefacto creado por movimientos oculares (b).

Además, el artefacto muscular y el ocular se pueden identificar a simple vista en los registros temporales. Por todo esto se elige eliminar las componentes 1, 3, 4, 6, 11 y 14, identificando claramente el artefacto ocular en la componente 3.

Una vez limpio el registro EEG se tienen las siguientes señales (Figura 19).

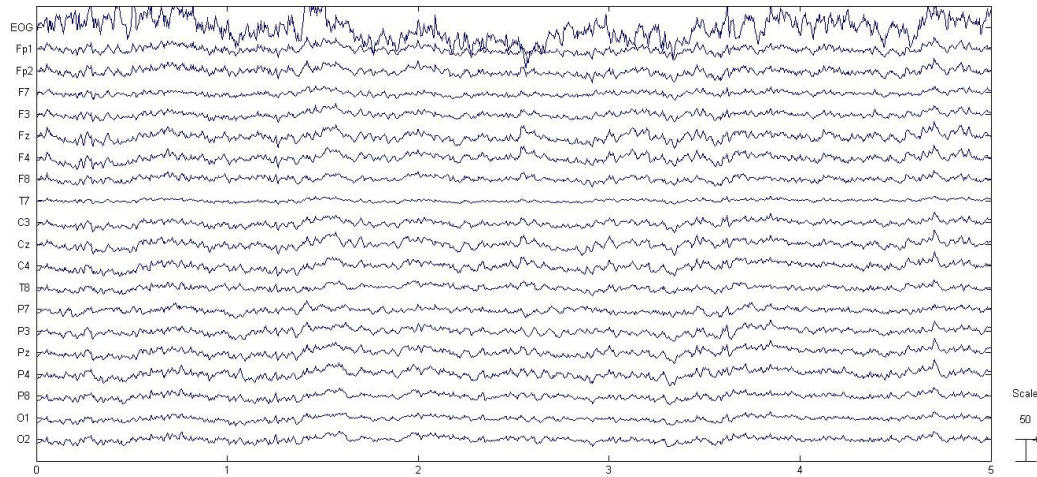


Figura 19: EEG limpio de artefactos

Se puede ver cómo se han eliminado todos los parpadeos registrados así como la mayoría de los artefactos musculares. Si nos fijamos el canal T7, se ve cómo ha quedado limpio de artefacto muscular. El canal T7 está situado en una zona donde el artefacto muscular producido por la mandíbula suele aparecer.

6.2.1.2. Formación de Canales Bipolares

Se realizarán los siguientes canales bipolares: F8T8, T8P8, Fp2F4, F4C4, C4P4, P4O2, FzCz, CzPz, Fp1F3, F3C3, C3P3, P3O1, F7T7 y T7P7.

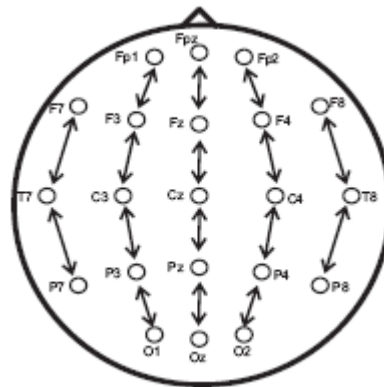


Figura 20: Localización de canales bipolares

Para crear los canales bipolares basta con que se resten los dos canales que forman el canal bipolar. Después de esto se obtiene la Figura 21.

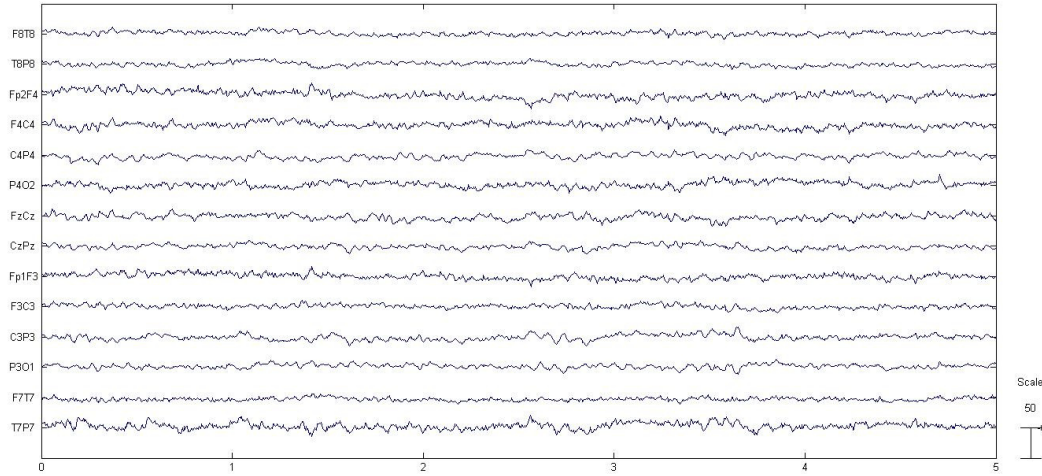


Figura 21: Canales bipolares

Con este paso se consigue eliminar la actividad eléctrica común registrada por electrodos cercanos además de que se maximiza la actividad EEG obtenida entre dos electrodos de registro. También se consigue independencia total de la referencia. Esto último nos interesa, ya que los valores de densidad espectral que se calcularán al final de nuestro análisis pueden verse artefactualmente contaminados cuando se utiliza un electrodo de referencia común, dependiendo de la potencia espectral que presente la actividad registrada en el lugar elegido como referencia [69].

Con el objetivo de eliminar aún más la actividad común entre los canales, se realiza el promedio de los mismos (Figura 22) y se resta esta señal a todos los canales obteniendo la Figura 23.

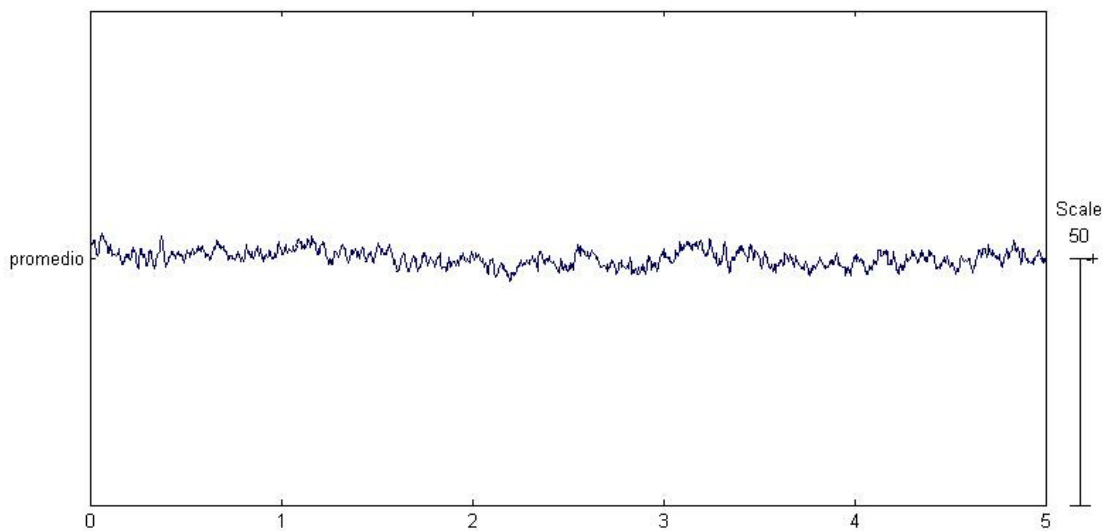


Figura 22: Señal promedio de las señales EEG bipolares

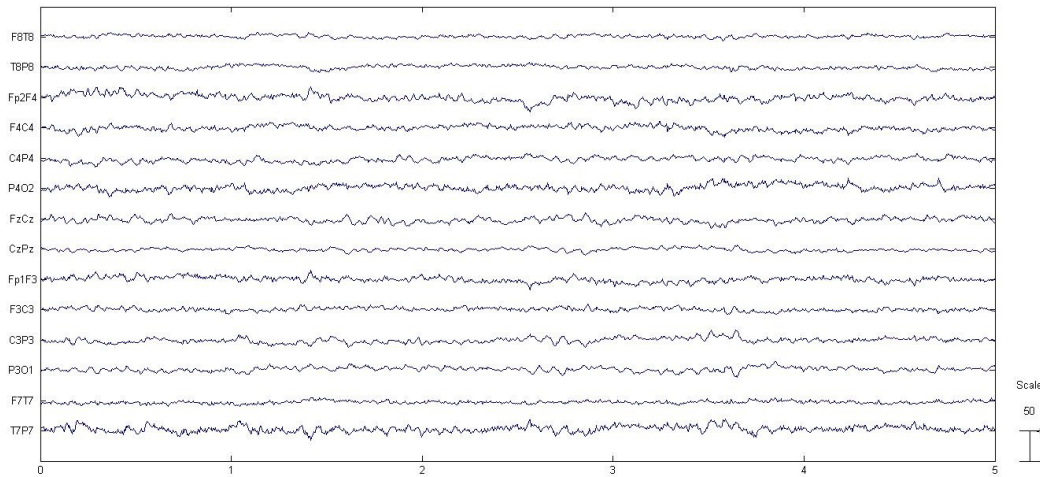


Figura 23: Señales bipolares con el promedio eliminado

Si se compara la Figura 16 con la Figura 23 se ve como ha cambiado nuestro registro EEG después de todo el proceso de limpieza.

6.2.2. Análisis de los Datos

Para el análisis de nuestros EEG lo primero que hay que hacer es separar los estímulos láser dolorosos de los no dolorosos. Para ello se cuenta con unos datos grabados durante los registros de EEG en los que el sujeto pulsaba una tecla cuando el estímulo era doloroso y otra cuando el estímulo lo sentía como no doloroso.

En el caso de los registros con estímulos eléctricos se separan los estímulos que el sujeto sentía de los que no sentía.

Una vez clasificados los estímulos se pasa a ver cómo son los EEG justo antes de haberle dado al sujeto el estímulo.

Como ya se explicó en el punto 2.11, una manera de describir el EEG es en términos de bandas de frecuencia. El problema de cuantificar la frecuencia lo resolvió inicialmente Fourier. Según su teorema toda señal periódica se puede descomponer en un conjunto de ondas seno y coseno, con su amplitud, fase y frecuencia, que sumadas entre sí reproducen la señal original; su fundamento está en la idea de que una señal sinusoidal contiene un número finito de frecuencias y, por tanto, puede descomponerse en un número finito de ondas seno. El conjunto de ondas seno de la señal forma el espectro de frecuencias de esa señal. Este método – y más concreto, la transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT)- ha sido el más ampliamente utilizado en el análisis de frecuencia del EEG [70-74]. Se han desarrollado variantes, como la transformada en ventana de Fourier (*Windowed Fourier Transform*, WFT), que intenta estudiar cambios frecuenciales a lo largo del tiempo. La WFT consiste en la aplicación de la transformada a períodos de tiempo breves y sucesivos. Gracias a este análisis es posible estudiar la señal electroencefalográfica también en el dominio de la frecuencia y no sólo en el tiempo.

Se realizará el análisis de densidad espectral de potencia en cada uno de los canales de los EEG y en cada uno de los segmentos de la señal de duración 1 segundo que se

produce justo pre-estímulo. Los segmentos de EEG analizados se encuentran libres de artefactos. Se calcula la función Densidad Espectral de Potencia (DEP) mediante el método welch usando una ventana Hanning con una resolución de 0,5 Hz.

El paso siguiente es promediar las funciones DEP de todos los segmentos de EEG libres de artefactos. Se promediarán todos los segmentos pre-estímulos de cada uno de los canales bipolares por lo que al final de todo el proceso se tendrán 2 promedios de DEP por cada canal bipolar. Tendremos el promedio de DEP de los segmentos pre-estímulos dolorosos y el promedio de DEP de los segmentos pre-estímulos no dolorosos. En el caso de estímulos eléctricos se tendrá el promedio de DEP de los segmentos pre-estímulos que se sienten y el promedio de DEP de los segmentos pre-estímulos que no se sienten. Se compararán los dos promedios de cada canal para encontrar la diferencia entre el estímulo que se siente como doloroso y el que se siente como no doloroso. En el caso del experimento eléctrico se busca la diferencia entre sentir el estímulo eléctrico o no sentirlo.

Para corroborar los datos obtenidos se hizo un análisis estadístico con T test pareado y corrección de Bonferroni.

6.2.2.1. Clasificación de Estímulos

Para la clasificación de los estímulos se utilizan los datos que se grabaron con el programa Paradigm. Cuando el sujeto sentía un estímulo láser como doloroso pulsaba una tecla que hacía que en el programa Paradigm se grabara dos parámetros. El primer parámetro era un valor numérico, que en el caso de pulsar la tecla que identificaba dolor sería un 3 y en el caso de no sentir dolor sería un 4. El segundo parámetro grabado por el programa Paradigm era el tiempo en el que se pulsaba la tecla, con este parámetro se pudo calcular el tiempo de reacción de cada sujeto. El mismo proceso fue realizado para los registros eléctricos.

Toda esta información fue exportada a Excel para sacar unos datos resumen, datos que se muestran en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

En la primera y segunda columna de la Tabla 2 y Tabla 3 se comprueba que aproximadamente el 50% de los estímulos dados a los sujetos son clasificados como dolorosos y el otro 50% de estímulos son clasificados por el sujeto como no dolorosos. En el caso del experimento eléctrico ocurre lo mismo, aproximadamente el 50% de los estímulos son clasificados por los sujetos como sentidos y el otro 50% están clasificados como no sentidos.

En las columna tercera y cuarta de la Tabla 2 y Tabla 3 se comprueba como el 50% de los estímulos iniciales tienen aproximadamente el mismo número de estímulos de dolor como de no dolor, al igual que en el 50% de los estímulos finales. Esto ocurre también en el experimento eléctrico.

Experimento Láser

	Distribución de Estímulos			
	Estímulos Dolorosos	Estímulos No Dolorosos	50% Primeros Estímulos	50% Segundos Estímulos
			Dolor – No Dolor	Dolor – No Dolor
Sujeto 1	52%	48%	65% - 35%	38% - 63%
Sujeto 2	65%	35%	58% - 42%	71% - 29%
Sujeto 3	38%	62%	41% - 59%	35% - 65%
Sujeto 4	42%	58%	49% - 51%	36% - 64%
Sujeto 5	36%	64%	40% - 60%	33% - 67%
Sujeto 6	31%	69%	36% - 64%	25% - 75%
Sujeto 7	75%	25%	65% - 35%	85% - 15%
Sujeto 8	36%	64%	48% - 52%	24% - 76%
Promedio	47%	53%	50%50%	43%57%

Tabla 2: Distribución de los estímulos en los registros láser

Experimento Eléctrico

	Distribución de Estímulos			
	Estímulos Sentidos	Estímulos No Sentidos	50% Primeros Estímulos	50% Segundos Estímulos
			Siento – No Siento	Siento – No Siento
Sujeto 1	58%	42%	65% - 35%	52% - 48%
Sujeto 2	74%	26%	77% - 23%	72% - 28%
Sujeto 3	49%	51%	23% - 77%	76% - 24%
Sujeto 4	66%	34%	67% - 33%	65% - 35%
Sujeto 5	56%	44%	57% - 43%	55% - 45%
Sujeto 6	57%	43%	65% - 35%	49% - 51%
Sujeto 7	40%	60%	62% - 38%	17% - 83%
Sujeto 8	50%	50%	42% - 58%	58% - 42%
Promedio	56%	44%	57%43%	55%45%

Tabla 3: Distribución de los estímulos en los registros eléctricos

6.2.2.2. Tiempos de Reacción

Como se acaba de decir, se ha podido sacar el tiempo de reacción gracias al software de Paradigm. En la Tabla 4 y la Tabla 5 se pueden ver los tiempos de reacción. En la primera columna de la Tabla 4 y la Tabla 5 se hace el promedio de las columnas segunda y tercera.

Experimento Láser

	Tiempo de Reacción (ms)		
	Estímulos Láser	Dolor	No Dolor
Sujeto 1	1096	1115	1697
Sujeto 2	1205	1066	1344
Sujeto 3	1288	1153	1369
Sujeto 4	1444	981	1776
Sujeto 5	1024	861	1128
Sujeto 6	1361	1254	1660
Sujeto 7	1246	1164	1294
Sujeto 8	965	897	1009

Tabla 4: Tiempo de reacción en milisegundos en los registros láser

Experimento Eléctrico

	Tiempo de Reacción (ms)		
	Estímulos Eléctricos	Siento	No Siento
Sujeto 1	793	674	961
Sujeto 2	938	909	1024
Sujeto 3	944	722	1161
Sujeto 4	1143	853	1695
Sujeto 5	1094	1013	1199
Sujeto 6	1046	723	1257
Sujeto 7	960	740	1181
Sujeto 8	1053	1049	1057

Tabla 5: Tiempo de reacción en milisegundos en los registros eléctricos

En el experimento con estímulos láser y en el experimento con estímulos eléctricos el tiempo de reacción más corto es el asociado a sentir dolor con el estímulo láser o el asociado a sentir el estímulo eléctrico, esto se cumple para todos los sujetos.

En el caso del registro láser esto se puede explicar de dos maneras distintas, la primera es en función de las fibras nociceptivas. Se ha comentado en capítulos anteriores que cuando se siente el dolor como un pinchazo se activan mayoritariamente las fibras Aδ que son más rápidas que las fibras C las cuales se activan cuando el sujeto siente solamente una quemazón. La segunda explicación del por qué el tiempo de respuesta cuando el sujeto siente dolor es más corto que cuando no lo siente puede ser debido a que cuando no se siente dolor esperamos un tiempo más largo para contestar ya que no está tan clara la respuesta que cuando el sujeto siente dolor.

En el caso del registro eléctrico la explicación es muy sencilla, en este tipo de registro se tiene que dar una respuesta positiva o negativa y se tarda más en decidir que un estímulo no lo sientes porque tienes que pensarlo más detenidamente.

En la Figura 24 se pueden ver los tiempos de reacción del experimento láser (figura de la izquierda) y del experimento eléctrico (figura de la derecha) representados con gráficos de barras. Los valores que representan las barras son los promedios de los tiempos de reacción de todos los sujetos. El * quiere decir que la diferencia entre las dos barras es estadísticamente significativa haciendo un T test pareado ($p < 0.05$).

Además de ver la tendencia antes descrita, se pueden comparar los tiempos de reacción entre los dos experimentos. El tiempo de reacción de no sentir el estímulo láser como doloroso o de no sentir estímulo eléctrico es muy parecido, en cambio, si se compara el tiempo de reacción de sentir un estímulo láser como estímulo doloroso y el de sentir el estímulo eléctrico se puede ver una mayor diferencia. El tiempo de reacción al sentir un estímulo láser es mayor que el de sentir el estímulo eléctrico, esto puede ser debido a que los estímulos eléctrico van a través de las fibras $A\beta$ que son más rápidas que las fibras $A\delta$ y fibras C.

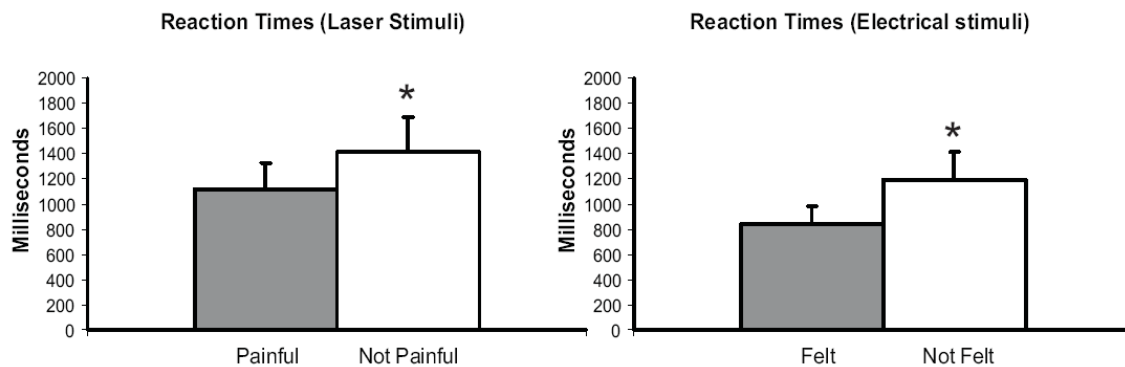


Figura 24: Tiempo de reacción del experimento láser (izquierda) y del experimento eléctrico

6.2.2.3. Análisis de Frecuencia

Las bandas de interés en el análisis de frecuencia realizado han sido: δ - θ (2-7 Hz), α inferior (7-9 Hz) α superior (10-13 Hz) y β (13-30 Hz).

Hay que recordar que el análisis de frecuencia se realiza sólo 1 segundo antes de que se produzca la estimulación láser o eléctrica.

Experimento Láser

Una vez realizado el análisis de frecuencia para cada uno de los EEG de cada sujeto se realiza un promediado de todos los espectros de frecuencia. Los resultados obtenidos se pueden ver en la Figura 25. En la Figura 25 se han mostrado las densidades espectrales de potencia distribuidas según el Sistema Internacional 10-20 para ver más claramente qué zona del cerebro está más involucrada en la determinación del dolor.

En la Figura 25 se puede ver que en alguno de los canales existe una diferencia espectral en la banda de frecuencias 6-13 Hz.. Hay más frecuencia 6-13Hz cuando se siente dolor que cuando no se siente dolor.

A partir de este momento nos centraremos en la banda de frecuencias 6-13Hz, además está era la banda que a priori pensamos que sería de interés ya que en algunos estudios

ya citados en este trabajo [47, 48, 49] se demuestra que en esta banda el EEG de un sujeto con dolor crónico tiene diferencias según la intensidad de dolor que el sujeto siente.

En el siguiente apartado se verá si las diferencias que se ven en la Figura 25 son estadísticamente significativas

Experimento Eléctrico

Ya se dijo que el experimento eléctrico se realiza como control para valorar la especificidad de los cambios que se observan durante el EEG en relación a la sensibilidad y al dolor. Así que lo que se hizo fue realizar exactamente el mismo análisis de frecuencia que en el experimento láser y se obtuvo la Figura 26.

En la Figura 26 se ven diferencias en la banda de interés 6-13 Hz entre el espectro de frecuencia de sentir el estímulo y el espectro de frecuencia asociado a no sentir estímulo. Para ver si las diferencias espectrales son estadísticamente significativas se realizará un análisis estadístico.

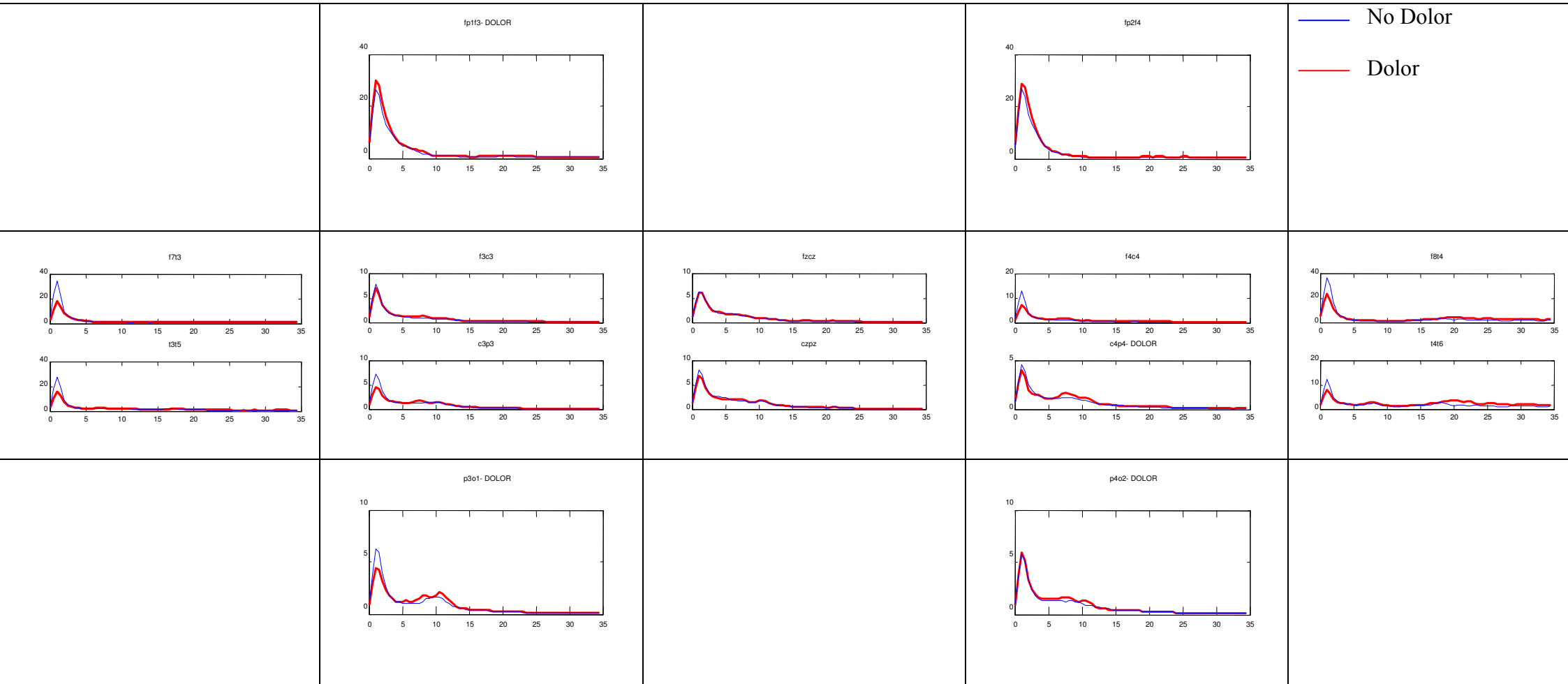


Figura 25: Análisis de frecuencia del experimento con estímulos láser

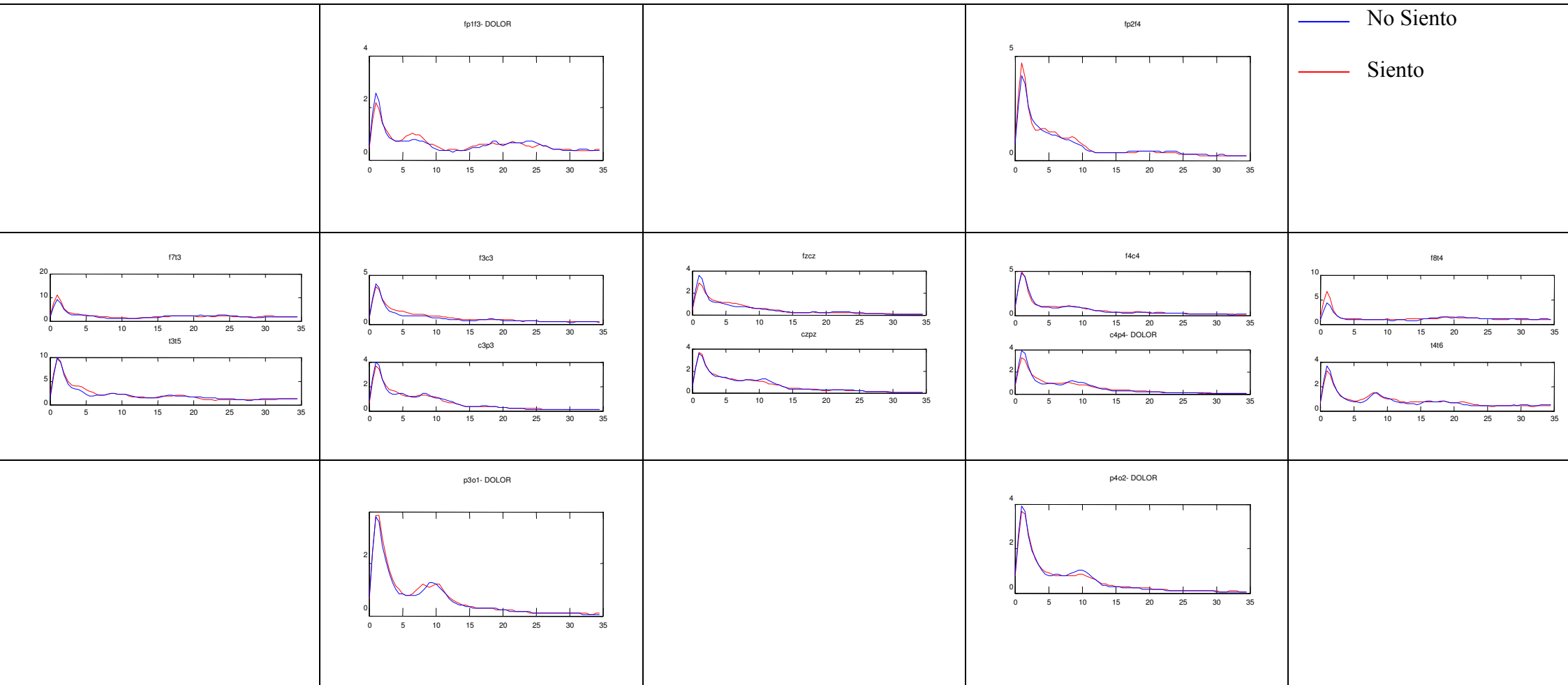


Figura 26: Análisis de frecuencia del experimento con estímulos eléctricos

6.3. Resultados

6.3.1. Análisis Estadístico

Experimento Láser

En primer lugar se ha llevado a cabo una estadística en la banda 6-13 Hz para el conjunto de todos los canales de todos los sujetos. En este caso se obtiene la Figura 27 donde a primera vista, se puede ver que existe una diferencia de espectros en la banda 6-13 Hz.

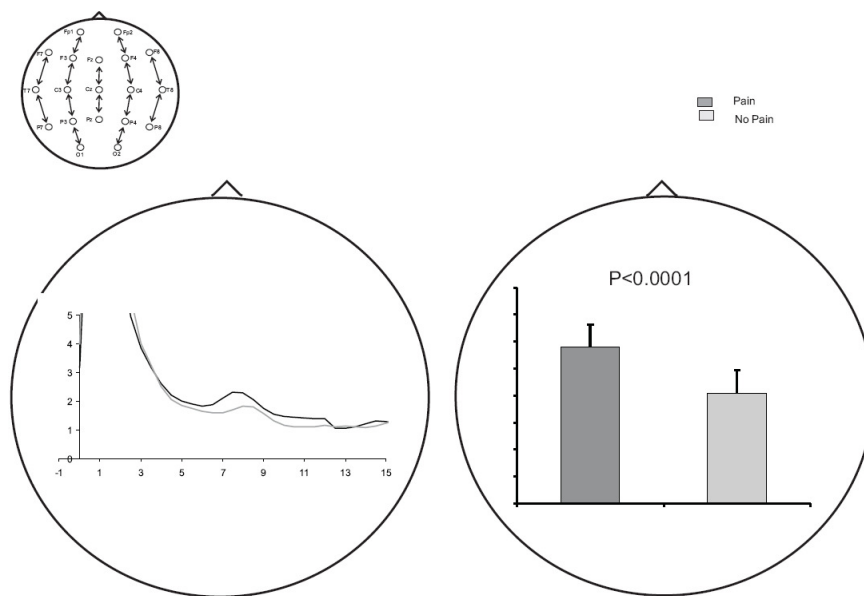


Figura 27: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística del promedio de todos los canales en el experimento láser.

Para realizar el estudio estadístico se han promediado todos los canales bipolares para cada sujeto. Cuando se tienen los valores de la densidad espectral de potencia, en el rango de frecuencias 6-13 Hz de todos los sujetos (ver Anexo A) se pasa a calcular los valores de T test, media y desviación típica.

En la Figura 27 se tienen 3 representaciones cerebrales. La representación cerebral de la izquierda muestra la densidad espectral de potencia comparando el estado de sentir dolor y de no sentir dolor. La representación de la derecha no es más que la representación de la estadística. Los gráficos de barras muestran los valores de densidad espectral medios para dolor y no dolor. Los datos concretos con los que se obtuvieron las figuras se muestran en las tablas mostradas en el Anexo A.

En resumen, se puede decir que al realizar el T test se ve que la diferencia entre espectros en la banda de frecuencias 6-13 Hz es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Una vez visto que entre los espectros de dolor y no dolor existe una diferencia significativa se pasa a localizar las zonas del cerebro donde se pueden encontrar dichas diferencias.

Para estudiar el cerebro por zonas se promedian los canales bipolares de las distintas partes del cerebro, estudiaremos 5 zonas diferentes las cuales se encuentran detalladas en la Tabla 6:

ZONA CEREBRAL	CANALES BIPOLARES PROMEDIADOS
<i>Left</i>	F7T7-T7P7 (F7T3-T3T5)-F3C3-C3P3
<i>Right</i>	F8T8-T8P8(F8T4-T4T6)-F4C4-C4P4
<i>Central</i>	FzCz-CzPz
<i>Frontal</i>	Fp1F3-Fp2F4
<i>Occipital</i>	P3O1-P4O2

Tabla 6: Correspondencia entre zonas cerebrales y canales bipolares

Se crean los canales que representan cada una de las zonas mostradas en la Tabla 6 para cada uno de los sujetos. Cuando se tienen los valores de la densidad espectral de potencia de la banda de interés 6-13Hz para cada una de las zonas cerebrales y para todos los sujetos (ver Anexo A) se pasa a calcular los valores de T test, media y desviación típica. Se obtiene un resumen de los resultados obtenidos (ver Anexo A) en la Figura 28.

La Figura 28 está dividida en zonas cerebrales distintas, pero el análisis es el mismo que se ha estado haciendo hasta este momento. En la Figura 28 hay 3 representaciones del cerebro, la más pequeña situada en la esquina izquierda representa los canales que forman cada una de las zonas cerebrales estudiadas. La representación cerebral de la izquierda muestra las densidades espectrales de potencia para cada una de las zonas comparando el estado de sentir dolor y de no sentir dolor. La representación de la derecha no es más que la representación de la estadística representada por zonas. Los gráficos de barras muestran los valores de densidad espectral medios para dolor y no dolor. Se ve como la zona derecha e izquierda del cerebro son las que tienen una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) de espectros en la banda 6-13 Hz.

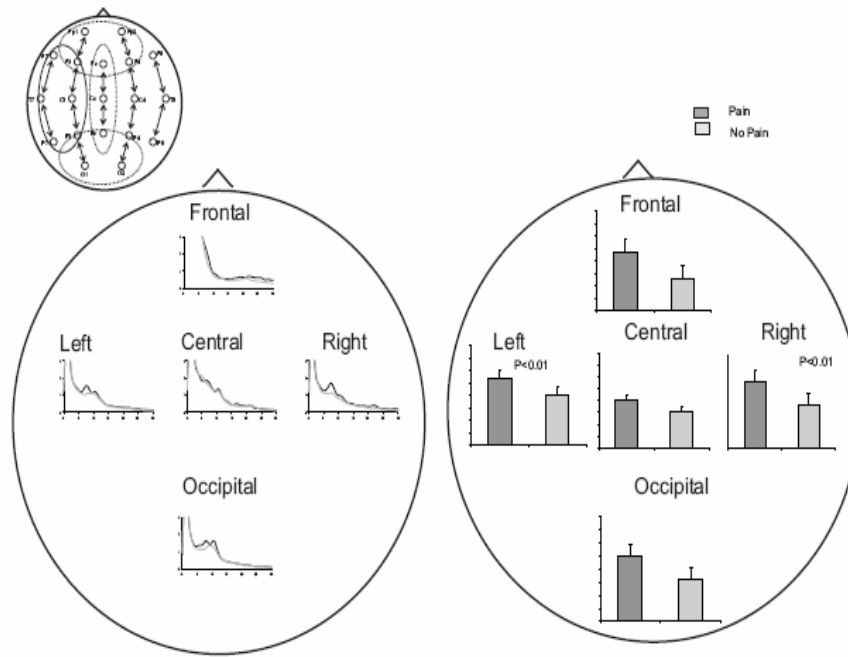


Figura 28: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística para las distintas zonas del cerebro en el experimento láser.

Experimento Eléctrico

Se va a realizar el mismo estudio estadístico en el experimento eléctrico para controlar si las diferencias estadísticamente significativas que se han encontrado en el experimento láser también se encuentran haciendo el experimento eléctrico, este estudio es un T test. Si esto fuera así, las diferencia encontradas ente los espectros de dolor y no dolor serían debidas a la sensibilidad y no al dolor exclusivamente.

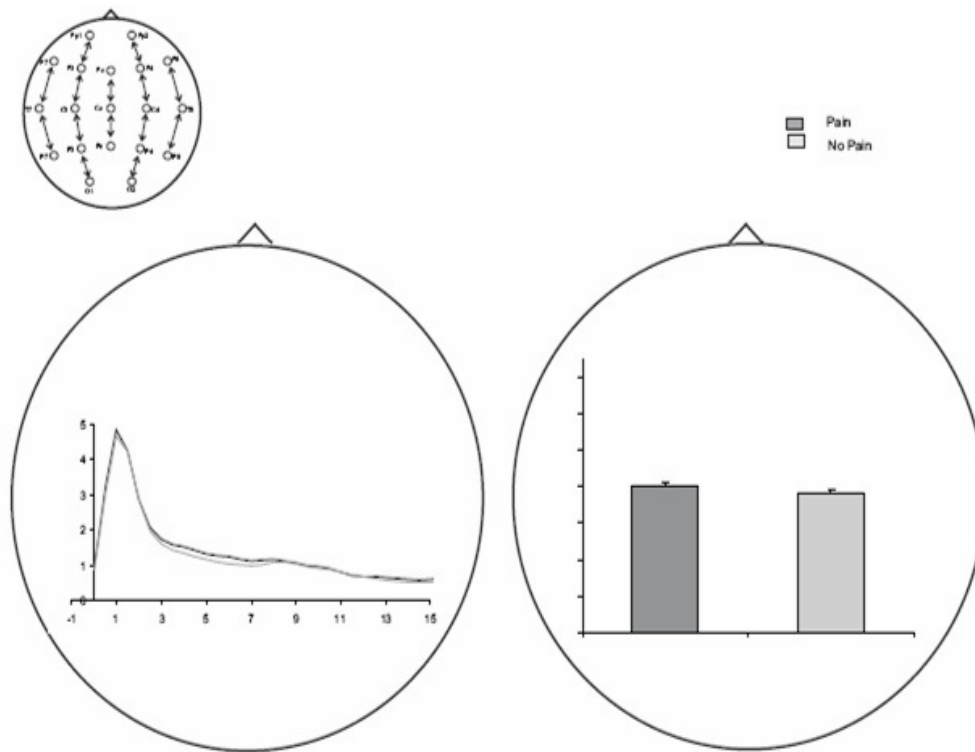


Figura 29: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística del promedio de todos los canales en el experimento eléctrico.

En la parte derecha de la Figura 29 se ve el resultado de hacer un T test de los espectros de frecuencia (Figura 29 parte izquierda) en la banda de frecuencias 6-13 Hz. Se puede ver la diferencia que existe en la banda de frecuencias 6-13 Hz no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Los valores exactos del estudio estadístico se pueden ver en el Anexo B. Además si se hace el estudio separando zonas cerebrales (Figura 30) como se hizo en el experimento láser se puede ratificar que las diferencias que existen en la banda de frecuencias donde se está trabajando no son estadísticamente significativas ($p > 0.01$).

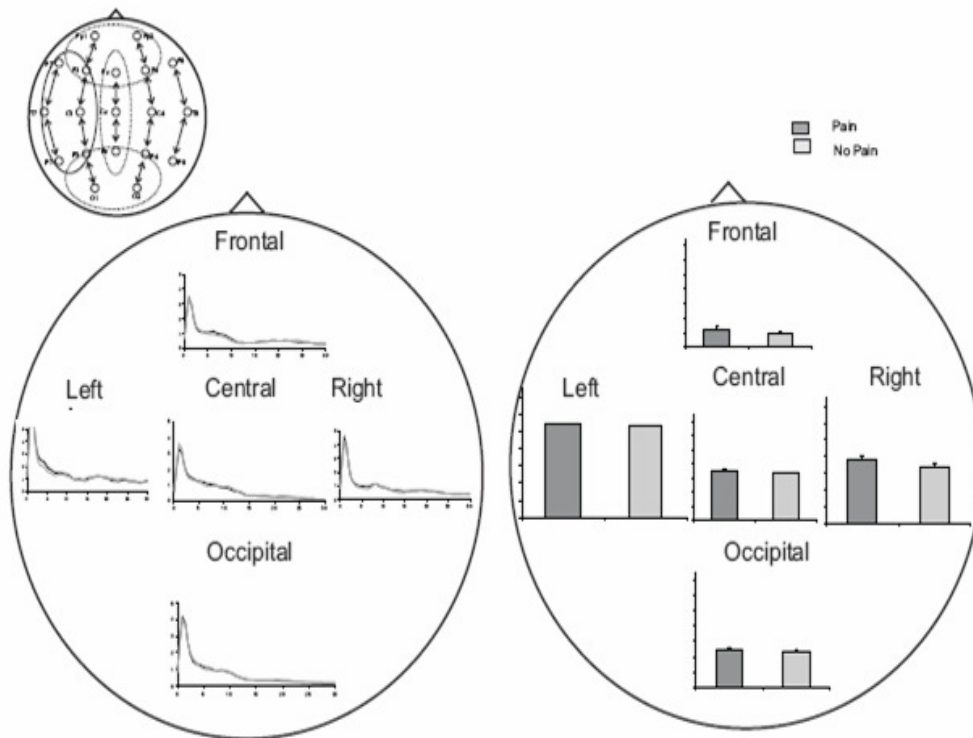


Figura 30: Densidad espectral de potencia para el rango 6-13 Hz y representación de la estadística para las distintas zonas del cerebro en el experimento eléctrico.

Por todos los resultados obtenidos, se sabe que las diferencias encontradas en los espectros del experimento láser son debidas a la sensación de sentir o no sentir dolor ya que se acaba de comprobar que las diferencias espectrales que se encuentran en los espectros del experimento eléctrico no son estadísticamente significativas.

6.3.2. Recopilación de Resultados

Para finalizar este apartado de resultados se muestran unas figuras donde se puede volver a ver la densidad espectral promedio de todos los canales y sujetos además del potencial evocado láser (LEP) y el potencial evocado somatosensorial (SEP) del experimento eléctrico. Los potenciales evocados que se muestran son realizados al promediar todos los potenciales evocados de todos los sujetos.

Experimento Láser

En la parte izquierda de la Figura 31 se ve el promedio de la densidad espectral de potencia para el experimento láser. Esta es la misma imagen que se muestra en la Figura 27, y como se dijo en su momento se ve claramente una diferencia entre el espectro de dolor y el espectro de no dolor en el rango de frecuencias de 6-13 Hz.

En la parte derecha se ve el potencial evocado láser calculado en el canal czpz. Este potencial evocado se ha calculado promediando todos los potenciales evocados de todos los sujetos ya que este tipo de potenciales son de muy pequeña magnitud. Para sacar el potencial evocado de cada sujeto se promedian los segmentos post-estímulos de 1 segundo de la señal EEG.

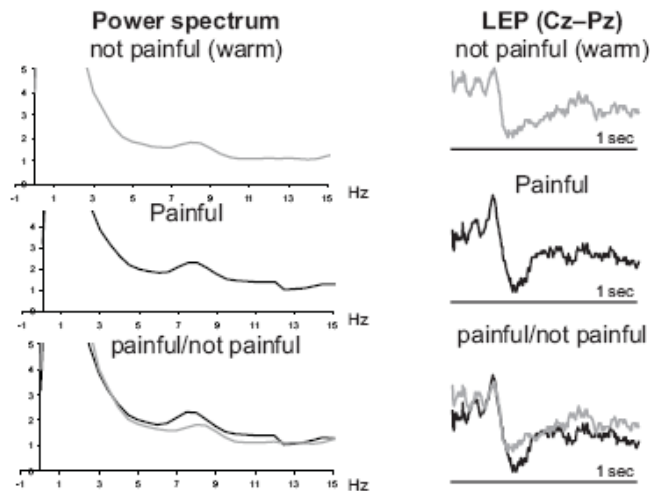


Figura 31: Resultados finales en el experimento láser

Si se analiza la Figura 32, la cual muestra el potencial evocado, se ve que tanto el estímulo en el que se siente dolor como en el que no se siente dolor llegan al mismo tiempo a corteza, por lo que se puede decir que la diferencia de sentir dolor o no sentirlo no tiene que ver con el estímulo sino con la situación en la que se encuentra el EEG justo antes de dar el estímulo.

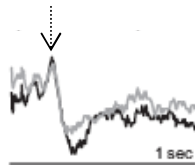


Figura 32: Punto en el que llega el estímulo a corteza cerebral

Experimento Eléctrico

En la parte izquierda de la Figura 33 se ve el promedio de la densidad espectral de potencia para el experimento eléctrico. Esta es la misma imagen que se muestra en la Figura 29, y como se dijo en su momento se ve una diferencia entre el espectro que representa que el sujeto ha sentido el estímulo eléctrico y el espectro que representa que el sujeto no ha sentido el estímulo eléctrico en el rango de frecuencias de 6-13 Hz pero se vio en el estudio estadístico que esta diferencia no era estadísticamente significativa.

En la parte derecha se puede ver el potencial evocado somatosensorial calculado en el canal c4p4. Este potencial, al igual que el potencial evocado láser, se ha calculado promediando todos los potenciales evocados de todos los sujetos y de la misma manera que en el caso láser, se calcula el potencial evocado de cada sujeto promediando los segmentos post-estímulos de 1 segundo de la señal EEG.

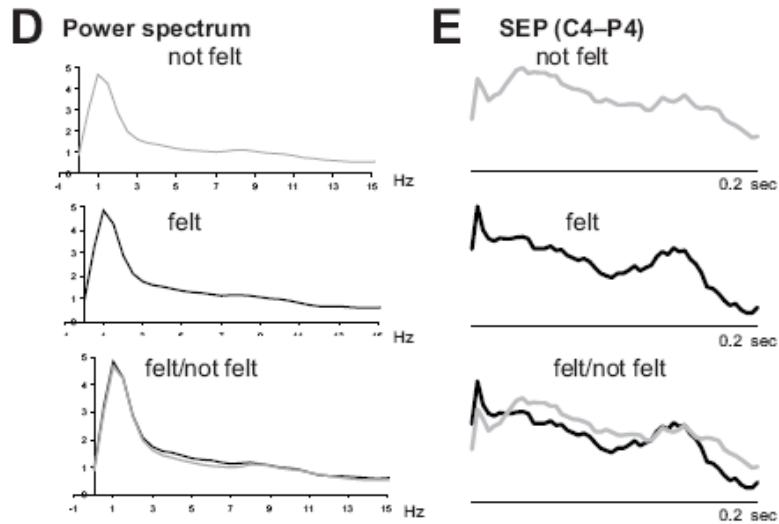


Figura 33: Resultados finales en el experimento eléctrico

En el potencial evocado mostrado en la parte derecha de la Figura 33 no se puede identificar ni la llegada del estímulo a corteza ni ningún pico significativo. Esto es debido a que el estímulo que se da al sujeto está dado a intensidad umbral, lo que no es suficiente para producir un potencial evocado.

Capítulo 7

Conclusiones y Líneas Futuras

7.1. Conclusiones

El trabajo realizado nos ha servido para confirmar la hipótesis de que un estímulo producido por láser CO₂ a intensidad umbral (intensidad de estimulación que produce sensación de calor en cerca del 50% de los estímulos y sensación de dolor en el otro 50%) produce diferentes sensaciones dependiendo del estado del EEG inmediatamente antes del estímulo. Se puede decir que el estado de activación cerebral está implicado en la codificación de un estímulo térmico en un estímulo doloroso.

7.1.1. Trabajo Previo

Gracias a este trabajo se ha comprendido cómo se realiza un EEG, qué tipo de tecnología se utiliza para registrar la actividad cerebral, cuáles son los principios básicos de los métodos que representan la distribución de los campos eléctricos y qué requisitos electrónicos precisan los aparatos de electroencefalografía para, en último término obtener un registro en las condiciones idóneas que aseguren una interpretación exacta y fiable.

Una de las tareas más importantes y difíciles de este trabajo fue la de poner en funcionamiento un experimento EEG multisujeto. Antes de realizar los experimentos en los que se basa este trabajo se tuvieron que solventar algunos problemas importantes.

La primera tarea fue poner en marcha un EEG cuyo hardware y software no había sido utilizado nunca, para ello se hicieron muchos registros EEG de prueba a sujetos voluntarios donde lo único que se registraba en cada sujeto era la actividad cerebral en reposo con ojos abiertos y ojos cerrados. Estos registros llevaban agregado el problema

de que nunca habíamos trabajado con gorros EEG y se tardaba bastante tiempo en conseguir valores bajos de impedancia debido a nuestra falta de experiencia con el EEG. Por todo esto, las pruebas de EEG nos llevaron varios meses hasta comprobar que se tenía dominada la técnica de registro de EEG.

7.1.2. Puesta en Marcha y Adquisición del Conocimiento

Una vez superado el problema de la técnica de EEG nos pusimos a pensar cómo se podría montar el experimento, es decir, cómo podríamos conectar el EEG y el láser o el EEG y el estimulador eléctrico para poder tener todo sincronizado y registrado. Necesitábamos tener los siguientes datos, registro EEG, registro del momento en el que se manda el estímulo, registro del momento en el que sujeto contesta y registro de la respuesta del sujeto. Pensamos que el uso del Paradigm Design y Sistem Plus, instalados en dos portátiles diferentes, nos podrían ayudar a usar el láser y el estimulador eléctrico junto con el EEG. Una vez decididos el software y hardware que se iban a utilizar tuvimos que montarlo todo con ayuda de conectores BNC en T y cables coaxiales.

Tuvimos que hacer pruebas para comprobar que el montaje iba ser el adecuado para conseguir todos los datos necesarios para realizar un buen análisis. A la vez que se iban haciendo estas pruebas se estuvo pensando cuál sería el análisis más adecuado para los datos obtenidos.

Después de leer mucha literatura escogimos hacer un análisis frecuencial y se empezaron los experimentos definitivos. Durante el tiempo que duraron los experimentos se estuvieron probando distintos script para hacer el análisis hasta llegar al análisis realizado.

Para realizar todo el análisis de EEG lo más importante fue tener un EEG de buena calidad, sin artefactos que pudieran hacer que nuestros resultados no fueran los correctos. Para limpiar el EEG de artefactos se utilizó el análisis ICA.

ICA parece ser un método general aplicable y efectivo para eliminar artefactos oculares de registros de EEG ya que separa simultáneamente las actividades de EEG y los artefactos en diferentes componentes independientes basadas en la estadística de las señales registradas, sin necesidad de canales de referencia limpios. De esta forma se evita el problema de la contaminación mutua entre artefactos e información útil.

Hay que decir que concretamente se ha utilizado el algoritmo ICA *Infomax* y que gracias a este algoritmo se encuentran las componentes independientes que son fisiológicamente verosímiles, funcionalmente distintas, y que a menudo tienen semejanzas espaciales y funcionales en los conjunto de datos.

Se ha podido ver que en nuestro caso era mejor trabajar con montajes bipolares que referenciales ya que así se estaría maximizando la actividad EEG. Además, se elimina la dependencia del electrodo de referencia.

Gracias a los conocimientos adquiridos pudimos realizar este trabajo y en un futuro se podrán realizar estudios en los que sean necesarios estos conocimientos sin tener que volver a realizar el trabajo previo que citamos anteriormente.

7.1.3. Resultados Iniciales

Otro importante aspecto en este trabajo fue encontrar de manera correcta el umbral láser y eléctrico para realizar los experimentos. Se puede decir que se ha conseguido obtener el umbral de manera correcta ya que si se ve la clasificación de los estímulos son prácticamente 50% de estímulos dolorosos/sensibles y 50% de estímulos no dolorosos/insensibles. Más concretamente se ha obtenido el 47% de estímulos dolorosos y el 53% de estímulos no dolorosos en el caso del registro láser y el 56% de estímulos que se sienten y el 44% de estímulos que no se sienten en el caso del registro eléctrico. Además mirando la distribución de los estímulos se ve que no se dan los estímulos dolorosos/sensibles al principio del experimento y al final los estímulos no dolorosos/insensibles sino que ha habido una mezcla de sensaciones pudiendo decir que el sujeto no se acostumbraba a la sensación de dolor.

Para verificar que los experimentos que se estaban realizando estaban bien montados estudiamos los tiempos de reacción y se vio que el tiempo de reacción cuando el sujeto sentía dolor era menor que el de cuando no sentía dolor. Esto tiene lógica ya que como se dijo en capítulos anteriores el estímulo láser es trasladado a través de las fibras A δ y C. Las fibras A δ tienen una velocidad de transmisión del dolor rápida y de corta duración y el dolor se percibe con carácter punzante y las fibras C son de un menor diámetro con lo que su velocidad de transmisión es lenta y permanente, el dolor se percibe como un escozor o quemazón [30,75].

La hipótesis de partida de que un estímulo producido por un láser CO₂ a intensidad umbral produce diferentes sensaciones dependiendo del estado del EEG inmediatamente antes del estímulo se confirma gracias al análisis de frecuencia del registro EEG. Se vio que existía una diferencia entre los espectros de dolor y no dolor en el intervalo de frecuencias 6-13 Hz., además con el análisis estadístico se vio que las diferencias encontradas en la zona derecha e izquierda del cerebro eran estadísticamente significativas.

7.1.4. Resultados Finales

Si se observan los resultados obtenidos al hacer el análisis frecuencial y estadístico en el experimento eléctrico se ve que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa en el EEG cuando el sujeto siente el estímulo y cuando no lo siente. Se puede decir que las diferencias que se encuentran en el experimento láser cuando un sujeto siente dolor eran específicas de la sensación del dolor y no son debidas a la sensibilidad.

Se concluye diciendo que gracias a poder identificar las oscilaciones que hacen que el cerebro sea más susceptible a interpretar diferentes estímulos sensoriales como doloríficos se podrían identificar pacientes con dolor crónico [76].

7.2. Líneas Futuras

El dolor es un campo de investigación donde todavía queda mucho por hacer por lo que hay muchos trabajos futuros para realizar en diferentes campos de la investigación

7.2.1. Campo de la Medicina

En el campo de la medicina se puede plantear como trabajo futuro el llevar el estudio que se acaba de hacer a individuos que sufren la patología del dolor y comprobar las diferencias apreciables cuando hay dolor respecto de cuando no lo hay.

También existe la posibilidad de continuar con la línea de investigación utilizando fármacos del sistema gabaérgico o también el sistema glutamatérgico. Las neuronas de estos sistemas están presentes en el sistema nervioso y estos sistemas o estas neuronas? afectan a la sensibilidad del dolor y pueden afectar al umbral de dolor lo que supone una base para futuros ensayos clínicos de estos fármacos en la patología del dolor o ensayos clínicos en los que se estudie si la administración de estos fármacos afecta a la percepción del dolor.

7.2.2. Campo de la Ingeniería

Interesándonos en el campo de la ingeniería, un trabajo que se podría realizar sería el de llevar este trabajo dentro de la resonancia para poder localizar las zonas del cerebro que se activan cuando el sujeto tiene dolor. De este modo se aumentaría la resolución espacio-temporal.

Otro estudio interesante que se puede plantear es analizar la base para la aplicación clínica de la modulación o fármaco inteligente. En este tipo de modulación o fármaco el sujeto sólo recibirá la estimulación o el fármaco cuando exista la mayor posibilidad de que se produzca dolor. Para ello se realizará un registro EEG, al mismo tiempo que se hace es registro se verá la densidad espectral de potencia del EEG. Al conocer las características que debe tener el espectro de frecuencia para saber si el sujeto está más predispuesto a sentir dolor o no sentirlo se esperará que cuando al sujeto se le estimula o se le suministra el fármaco y el espectro de potencia tiene las características de dolor el sujeto dirá que siente dolor más del 50% de las veces. En el caso contrario debe ocurrir lo mismo, si al sujeto se le estimula o se le suministra el fármaco cuando el espectro de potencia tiene las características de no dolor el sujeto dirá que no siente dolor más del 50% de las veces.

Anexo A

En la Tabla 7, Tabla 8, Tabla 9, Tabla 10, Tabla 11 y Tabla 12 se ven los valores obtenidos del análisis estadístico del experimento láser. Las dos primeras columnas muestran el promedio de los canales que forman la zona cerebral en el rango frecuencial 6-13 Hz, estos valores serán utilizados para hacer el T test. Las dos últimas columnas muestran los datos anteriores pero con una normalización logarítmica.

Las tablas también muestran la media y desviación típica de los valores.

Los valores de T test con * quiere decir que son estadísticamente significativos ($p < 0.01$). Para el caso del promedio de todos los canales el test será estadísticamente significativo cuando ($p < 0.05$).

Todos los canales

6-13Hz			Datos normalizados	
	Pain	Not Pain	Pain	Not Pain
Sujeto 1	2.58	2.17	0.95	0.77
Sujeto 2	1.43	1.29	0.36	0.25
Sujeto 3	1.08	0.82	0.08	-0.20
Sujeto 4	1.32	1.15	0.28	0.14
Sujeto 5	1.58	1.45	0.46	0.37
Sujeto 6	1.30	1.10	0.26	0.10
Sujeto 7	1.26	1.03	0.23	0.03
Sujeto 8	0.68	0.55	-0.38	-0.60
mean	1.40	1.19	0.28	0.11
SD	0.55	0.48	0.37	0.40
T test	0.000435*		0.000107*	

Tabla 7: Análisis Estadístico del promedio de todos los canales en el experimento láser

Left

6-13Hz			Datos normalizados	
	Pain	Not Pain	Pain	Not Pain
Sujeto 1	2.37	1.92	0.86	0.65
Sujeto 2	1.01	0.86	0.01	-0.15
Sujeto 3	0.97	0.88	-0.03	-0.13
Sujeto 4	1.27	1.06	0.24	0.05
Sujeto 5	1.81	1.75	0.59	0.56
Sujeto 6	1.74	1.49	0.55	0.40
Sujeto 7	0.98	0.89	-0.02	-0.12
Sujeto 8	0.75	0.66	-0.28	-0.42
mean	1.36	1.19	0.24	0.11
SD	0.55	0.47	0.39	0.39
T test	0.006012*		0.000250*	

Tabla 8: Análisis Estadístico de la zona *Left* en el experimento láser*Right*

6-13Hz			Datos normalizados	
	Pain	Not Pain	Pain	Not Pain
Sujeto 1	2.94	2.02	1.08	0.70
Sujeto 2	1.53	1.42	0.43	0.35
Sujeto 3	0.81	0.75	-0.21	-0.29
Sujeto 4	1.36	0.97	0.31	-0.03
Sujeto 5	1.63	1.41	0.49	0.34
Sujeto 6	1.26	1.11	0.23	0.11
Sujeto 7	1.12	0.90	0.11	-0.10
Sujeto 8	0.80	0.60	-0.22	-0.51
mean	1.43	1.15	0.28	0.07
SD	0.68	0.46	0.42	0.39
T test	0.021274		0.001482*	

Tabla 9: Análisis Estadístico de la zona *Right* en el experimento láser

Central

6-13Hz			Datos normalizados	
	Pain	Not Pain	Pain	Not Pain
Sujeto 1	3.42	3.58	1.23	1.27
Sujeto 2	1.16	1.14	0.15	0.13
Sujeto 3	1.18	0.85	0.17	-0.16
Sujeto 4	0.40	0.41	-0.91	-0.88
Sujeto 5	1.22	1.24	0.20	0.21
Sujeto 6	1.05	0.79	0.05	-0.24
Sujeto 7	1.55	1.41	0.44	0.34
Sujeto 8	0.58	0.52	-0.54	-0.65
mean	1.32	1.24	0.10	0.00
SD	0.92	1.00	0.64	0.66
T test	0.202264		0.107301	

Tabla 10: Análisis Estadístico de la zona *Central* en el experimento láser*Frontal*

6-13Hz			Datos normalizados	
	Pain	Not Pain	Pain	Not Pain
Sujeto 1	1.51	1.55	0.41	0.44
Sujeto 2	2.73	2.40	1.00	0.88
Sujeto 3	1.00	0.67	0.00	-0.40
Sujeto 4	2.71	2.61	1.00	0.96
Sujeto 5	0.75	0.56	-0.29	-0.57
Sujeto 6	0.70	0.65	-0.35	-0.43
Sujeto 7	1.58	0.96	0.45	-0.04
Sujeto 8	0.40	0.31	-0.90	-1.18
mean	1.42	1.21	0.17	-0.04
SD	0.89	0.88	0.67	0.75
T test	0.026098		0.015016	

Tabla 11: Análisis Estadístico de la zona *Frontal* en el experimento láser

Occipital

6-13Hz			Datos normalizados	
	Pain	Not Pain	Pain	Not Pain
Sujeto 1	2.22	1.85	0.80	0.62
Sujeto 2	0.79	0.77	-0.23	-0.26
Sujeto 3	1.68	0.93	0.52	-0.07
Sujeto 4	0.72	0.77	-0.33	-0.27
Sujeto 5	1.99	1.81	0.69	0.60
Sujeto 6	1.33	1.06	0.29	0.06
Sujeto 7	1.35	1.15	0.30	0.14
Sujeto 8	0.65	0.51	-0.43	-0.67
mean	1.34	1.11	0.20	0.02
SD	2.22	1.85	0.47	0.44
T test	0.031093		0.034081	

Tabla 12: Análisis Estadístico de la zona *Occipital* en el experimento láser

Anexo B

En la Tabla 13, Tabla 14, Tabla 15, Tabla 16, Tabla 17 y Tabla 18 se ven los valores obtenidos del análisis estadístico del experimento eléctrico. Las dos primeras columnas muestran el promedio de los canales que forman la zona cerebral en el rango frecuencial 6-13 Hz, estos valores serán utilizados para hacer el T test. Las dos últimas columnas muestran los datos anteriores pero con una normalización logarítmica.

Las tablas también muestran la media y desviación típica de los valores.

Los valores de T test con * quiere decir que son estadísticamente significativos ($p < 0.01$). Para el caso del promedio de todos los canales el test será estadísticamente significativo cuando ($p < 0.05$).

Todos los canales

6-13Hz			Datos normalizados	
	Siento	No Siento	Siento	No Siento
Sujeto 1	2.22	1.09	0.08	0.45
Sujeto 2	1.06	0.76	-0.27	-0.28
Sujeto 3	0.43	0.77	-0.27	-0.13
Sujeto 4	0.35	0.44	-0.81	-0.97
Sujeto 5	2.77	2.80	1.03	0.67
Sujeto 6	0.51	0.62	-0.48	-0.52
Sujeto 7	0.54	0.56	-0.58	-0.62
Sujeto 8	0.51	0.75	-0.29	-0.51
mean	1.05	0.97	-0.20	-0.24
SD	0.93	0.76	0.56	0.55
T test	0.635456		0.616033	

Tabla 13: Análisis Estadístico del promedio de todos los canales en el experimento eléctrico

Left

6-13Hz			Datos normalizados	
	Siento	Not Siento	Siento	No Siento
Sujeto 1	1.14	1.67	0.13	0.51
Sujeto 2	0.71	0.76	-0.34	-0.27
Sujeto 3	0.98	1.27	-0.02	0.24
Sujeto 4	0.90	0.80	-0.11	-0.22
Sujeto 5	4.42	2.92	1.49	1.07
Sujeto 6	0.85	0.82	-0.17	-0.20
Sujeto 7	0.56	0.52	-0.58	-0.66
Sujeto 8	1.21	1.05	0.19	0.05
mean	1.35	1.23	0.07	0.06
SD	1.26	0.77	0.62	0.54
T test	0.590650		0.911577	

Tabla 14: Análisis Estadístico de la zona *Left* en el experimento eléctrico*Right*

6-13Hz			Datos normalizados	
	Siento	Not Siento	Siento	No Siento
Sujeto 1	1.32	1.96	0.28	0.67
Sujeto 2	0.63	0.62	-0.46	-0.48
Sujeto 3	0.89	0.88	-0.11	-0.12
Sujeto 4	0.38	0.30	-0.98	-1.22
Sujeto 5	2.14	1.52	0.76	0.42
Sujeto 6	0.56	0.50	-0.59	-0.69
Sujeto 7	0.65	0.60	-0.44	-0.50
Sujeto 8	0.64	0.47	-0.45	-0.76
mean	0.90	0.86	-0.25	-0.34
SD	0.57	0.58	0.54	0.63
T test	0.728555		0.324824	

Tabla 15: Análisis Estadístico de la zona *Right* en el experimento eléctrico

Central

6-13Hz			Datos normalizados	
	Siento	Not Siento	Siento	No Siento
Sujeto 1	1.18	1.66	0.17	0.51
Sujeto 2	0.92	0.92	-0.08	-0.08
Sujeto 3	0.73	0.89	-0.32	-0.12
Sujeto 4	0.20	0.16	-1.59	-1.82
Sujeto 5	1.50	1.09	0.41	0.08
Sujeto 6	0.69	0.72	-0.38	-0.33
Sujeto 7	0.89	0.85	-0.11	-0.16
Sujeto 8	0.64	0.45	-0.44	-0.81
mean	0.84	0.84	-0.29	-0.34
SD	0.39	0.44	0.60	0.70
T test	0.985371		0.617553	

Tabla 16: Análisis Estadístico de la zona *Central* en el experimento eléctrico*Frontal*

6-13Hz			Datos normalizados	
	Siento	Not Siento	Siento	No Siento
Sujeto 1	1.51	1.55	0.41	0.44
Sujeto 2	2.73	2.40	1.00	0.88
Sujeto 3	1.00	0.67	0.00	-0.40
Sujeto 4	2.71	2.61	1.00	0.96
Sujeto 5	0.75	0.56	-0.29	-0.57
Sujeto 6	0.70	0.65	-0.35	-0.43
Sujeto 7	1.58	0.96	0.45	-0.04
Sujeto 8	0.40	0.31	-0.90	-1.18
mean	1.42	1.21	0.17	-0.04
SD	0.89	0.88	0.67	0.75
T test	0.026098		0.015016	

Tabla 17: Análisis Estadístico de la zona *Frontal* en el experimento eléctrico

Occipital

6-13Hz			Datos normalizados	
	Siento	Not Siento	Siento	No Siento
Sujeto 1	1.00	1.38	0.00	0.33
Sujeto 2	0.86	0.83	-0.15	-0.19
Sujeto 3	0.62	0.69	-0.47	-0.37
Sujeto 4	0.17	0.14	-1.76	-1.94
Sujeto 5	2.09	1.68	0.74	0.52
Sujeto 6	0.49	0.48	-0.71	-0.74
Sujeto 7	0.38	0.38	-0.98	-0.96
Sujeto 8	0.48	0.39	-0.73	-0.95
mean	0.76	0.75	-0.51	-0.54
SD	0.60	0.53	0.74	0.79
T test	0.840090		0.648872	

Tabla 18: Análisis Estadístico de la zona *Occipital* en el experimento eléctrico

Presupuesto

En este apartado se ha realizado un presupuesto asociado al Proyecto Fin de Carrera que se ha desarrollado. En este presupuesto se especifican los costes aproximados de los distintos conceptos necesarios para poder desarrollar el proyecto presentado. Básicamente el coste total se distribuye en base a dos conceptos los costes asociados a los materiales empleados y los costes de personal. Para finalizar este apartado se mostrará el presupuesto total.

Coste del material

Para este coste, se tienen en cuenta los gastos debidos al material tanto de hardware como de software, así como otros gastos. Estos gastos son:

- Un ordenador personal de sobremesa de gama media valorado en 1200 euros.
- Impresora color de gama media valorada en 150 euros.
- Un lugar de trabajo adecuado, con todo lo que conlleva (luz, agua, escritorio, calefacción, mantenimiento, ...), de un coste aproximado a 120 euros/mes. Al durar este proyecto unos 12 meses, tiene un coste de 1440 euros.
- Costes varios: fotocopias, impresión de documentos, encuadernaciones, desplazamiento al lugar de trabajo, licencias, material de oficina ... con un coste aproximado de 700 euros.

Los costes asociados al material empleado en dicho proyecto aparecen detallados en la Tabla 19:

Material	Coste
2 Ordenadores portátiles de gama media	2.200 €
Equipo de EEG	15.000 €
Estimulador eléctrico	3.000 €
Paradigm Design	500€
Láser	16.000 €
Impresora color gama media	150 €
Lugar de trabajo	1.440 €
Licencias de software (Matlab 7.1, Office XP, Win XP),	510 €
Documentación y reproducción	200 €
Material de oficina	90 €
Total material	38.590 €

Tabla 19: Costes asociados al material utilizado en la realización del proyecto

Coste de personal

En estos costes se debe tener en cuenta tanto los costes de la realización del proyecto, como los costes debidos a la dirección del proyecto, por el esfuerzo ejercido a la hora de conseguir el material indicado anteriormente y por el apoyo pedagógico demostrado. El cálculo se realiza en función de las horas trabajadas en cada una de las fases de realización:

FASE I:	Definición del Proyecto, Documentación y Estudio de las bases teóricas.....250 horas.
FASE II:	Pruebas.....70 horas.
FASE III:	Realización de Experimentos.....340 horas.
FASE IV:	Obtención de resultados.....190 horas.

El cómputo de horas trabajadas hace un total de: 850 horas. Por otro lado, también hay que añadir las horas que el tutor del proyecto ha dedicado a la supervisión del mismo: 75 horas adicionales. A partir de estos datos se calculan los gastos asociados a personal. Se necesita saber cuáles son las tarifas. Para ello se acude a la Tabla de Honorarios del Colegio Oficial de Ingenieros Técnicos de Telecomunicación, donde se establecen unas tarifas de unos 50 €/hora. Por tanto el importe total de los gastos de personal queda resumido en la Tabla 20:

Concepto	Horas	Coste
Ingeniero Técnico	850	42.500 €
Ingeniero Superior	75	*4.500 €
Total personal	925	47.000 €

Tabla 20: Costes asociados a los honorarios.

Presupuesto total

El importe económico final del proyecto se calcula como la suma del coste de los medios materiales más el coste del personal. Por tanto, el coste total del proyecto queda resumido en la Tabla 21:

Tipo de gasto	Presupuesto
Materiales	38.590 €
Honorarios	47.000 €
Total	85.590 €

Tabla 21: Coste total del proyecto

Los gastos asociados a la realización del Proyecto Fin de Carrera ascienden a un total de *ochenta y cinco mil quinientos noventa* euros.

En Leganés, a 15 de Marzo de 2011,

Fdo: Vanesa Soto León

* Los honorarios de un ingeniero superior según el Colegio de Ingenieros de Telecomunicación son de unos 60€/hora

Glosario

AC	<i>Alternative Current</i>
BSS	<i>Blind Source Separation</i>
DC	<i>Direct Current</i>
DEP	<i>Densidad Espectral de Potencia</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
ECoG	<i>Electrocorticograma</i>
EEG	<i>Electroencefalograma</i>
EOG	<i>Electrooculograma</i>
EVD	<i>Descomposición de Autovalores</i>
fMRI	<i>Resonancia Magnética funcional</i>
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
IASP	<i>Internacional Association for the Study of Pain</i>
IC	<i>Componente Independiente</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
IFSECN	<i>Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica</i>
LEP	<i>Potencial Evocado Láser</i>
LFP	<i>Local Field Potentials</i>
PA	<i>Potenciales de Acción</i>
PE	<i>Potencial Evocado</i>
PET	<i>Tomografía de Emisión de Positrones</i>
PPS	<i>Potenciales Postsinápticos</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
RM	<i>Resonancia Magnética</i>
RSR	<i>Relación Señal-Ruido</i>
SEP	<i>Potencial Evocado Somatosensorial</i>
SI	<i>Sistema Internacional</i>
SNC	<i>Sistema Nervioso Central</i>
TF	<i>Transformada de Fourier</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WFT	<i>Windowed Fourier Transform</i>

Bibliografía

1. Donker, F.J.S. (1991). Evaluación y tratamiento conductual del dolor crónico. En G. Buela-Casal y V.E. Caballo (Comps.). *Manual de Psicología Clínica Aplicada*. Madrid: Siglo XXI.
2. Ramírez C. Las características personales en la experiencia de dolor y en el proceso de afrontamiento. *Escritos de Psicología* 2002; 6: 40-52.
3. International Association for the Study of Pain (1986). Classification of chronic pain. *Pain, Suppl. 3*: 19-32.
4. Cantero JL, Atienza M, Salas RM. Valor clínico de la coherencia EEG como índice electrofisiológico de conectividad córtico-cortical durante el sueño. *Rev Neurol* 2000; 31:442-454.
5. A. Hyvärinen, E. Oja. Independent component analysis: algorithms and application. *Neural Networks* 2000; p. 411-430.
6. Delamónica E. Electroencefalografía. Buenos aires: Ed. El Ateneo 1984.
7. Schaul N. The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998; 106:101-107.
8. Cooper R, Winter L, Crow HJ, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1965; 18:217-228.
9. Alarcón G, García Seoane J, Ortiz Blanco JM. A fast data acquisition system for neurophysiological signals based on a personal micromputer. *J Neurosci Methods* 1986;18: 295- 311.
10. Chatrian GE. A glossary of terms commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1974; 538-548.
11. Binnie CD. Technology. En: *Clinical neurophysiology. EMG, nerve conduction and evoked potentials*. Companion Volume. Binnie CD, Cooper R, Fowler CJ, Mauguier F, Prior PF, Osselton JW (eds.). Oxford, Butterworth-Heinemann. (en prensa).

12. Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958; 10:370-375.
13. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers an proposal for the report form for the EEG findings. En: *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology*. Deuschl G, Eisen A (eds.). Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1999; 21-41.
14. Binnie CD, Rowan AJ, Gutter Th. Derivations and montages. En: *A manual of electroencephalographic technology*. Binnie CD (ed.). Cambridge, Cambridge University Press, 1982; 98-133.
15. Reilly EL. EEG recording and operation of the apparatus. En: *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds.). London, Williams & Wilkins, 1999; 122-148.
16. Sharbrough FW. Electrical fields and recording techniques. En: *Current practice of clinical electroencephalography*, 2.a ed. Daly DI, Pedley TA (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 29-49.
17. Harmony T, Fernandez-Bouzas A, Marosi E, Fernandez T, Bernal J, Rodriguez M, Reyes A, Silvia J, Alonso M, Casian G. Correlation between computed tomography and voltage and current source density spectral EEG parameters in patients with brain lesions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 87:196-205.
18. Epstein CM. Tecnical aspects of EEG: an overview. En: *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Wyllie E (ed.). Baltimore, Williams & Wilkins, 1997; 218-227.
19. Cooper R, Binnie CD. Techniques. En: *Clinical neurophysiology. EMG, nerve conduction and evoked potentials*. Binnie CD, Cooper R, Fowler CJ, Mauguière F, Prior PF, Osselton JW (eds.). Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995; 18-42.
20. Litt B, Fisher RS. EEG engineering principles. En: *Current practice of clinical electroencephalography*, 2.^a ed. Daly DD, Pedley TA (eds.). Philadelphia. Lippincott-aven, 1997; 1-27.
21. Malvino AP. Principios de electrónica. 4.^a ed. revisada. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A., 1991.
22. David O, Kilner JM, Friston KJ. Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *Neuroimage*. 2006; 31(4):1580-91.
23. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci*. 1998; 18(11):4244-54.
24. Anthony J. Bell and Terrence J. Sejnowski. An InformationMaximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. *Neural Computation*, 7(6):1129-1159, 1995.

25. A. Hyvriinen. Survey on Independent Component Analysis. *Neural Computing Surveys* 2:94--128, 1999.
26. Jutten, C. and Héroult, J. (1991). Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Processing*, 24:1-10.
27. Bonica JJ. The management of Pain (2ª edición). *Philadelphia: Lea & Febiger*, 1990; 19-28.
28. Warfield C & Fausett H. Diagnóstico y tratamiento del dolor. *Masson*. 2005.
29. Ferrante FM. Acute pain management. *Anesth Analg*. 1993;76:102-103.
30. Valls Solé J, Veciana M, Serra J, Cruccu G, Romaniello A. Prepulse inhibition of the blink reflex by laser stimuli in normal humans. *Neurosci Lett* 2000;286:79-82.
31. Torres LM et al. Medicina del dolor. Barcelona. *Masson*, 1997.
32. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Laquand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996;67:291-305.
33. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2-31.
34. Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 1999; 262,61-64.
35. Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 2002;95:1-5.
36. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105-111.
37. Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 22:3206-14, 2002.
38. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:592-603.
39. Ingvar M. Pain functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;54:1347-1358.
40. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999;284:5422-1979-1981.
41. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968-971, 1997.
42. Brunia CH, van Boxtel GJ. Wait and see. *Int J Psychophysiol* 2001;43:59-75.

43. Bastiaabsen MC, Böcker KB, Brunia CH, de Munck JC, Spekreijse H. Event-related desynchronization during anticipatory attention for an upcoming stimulus: A comparative EEG/MEG study. *Clin Neurophysiol* 2001;112:393-403.
44. Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: Frequency-specific features and functional correlates. *Int J Psychophysiol* 2001;43:41-58.
45. Klimesch W. Event-related band power changes and memory performance, in Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (eds). Event-related Desynchronization/synchronization. *Handbook of electroencephalography and Clinical Neurophysiology, revised ed, vol 6, Amsterdam, Elsevier, 1999, pp 161-178.*
46. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1842-1857.
47. Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenber W, Birbaumer N. Slow cortical potentials and behaviour. 2nd revised ed. *Munich, urban and schwarzenberg, 1989.*
48. Babiloni C, Brancucci A, Babiloni F, Capotosto P, Carducci F, Cincotti F, Arendt-Nielsen L, Chen AC, Rossini PM. Anticipatory cortical responses during the expectancy of a predictable painful stimulation. A high-resolution electroencephalography study. *Eur J Neurosci.* 2003;18:1692-1700.
49. Babiloni C, Brancucci A, Babiloni F, Capotosto P, Carducci F, Cincotti F, Arendt-Nielsen L, Chen AC, Rossini PM. Anticipatory electroencephalography alpha rhythm predicts subjective perception of pain intensity. *J of Pain* 2007;7:pp709-71.
50. Nir RR, Sinai A, Raz E, Sprecher E, Yarnitsky D. Pain assessment by continuous EEG: Association between subjective pain perception and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain Res.* 2010 May 8.
51. Kakigi R, Shibasaki H, Ikeda A. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 74: 139-46.
52. Bromm B, Treede RD. Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol* 1984; 3: 33-40.
53. Kenton B, Cogger R, Crue B, Pinsky J, Friedman Y, Carmon A. Peripheral fiber correlates to noxious thermal stimulation in humans. *Neurosci Lett.* 1980 May 1; 17 (3):301-6.
54. Arendt-Nielsen L, Chen AC. Laser and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin* 2003;33:259-268.
55. Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:227-253.
56. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Franceschi F, Fabbriani C, Tonali P. Central nervous system modifications in patients with lesion of the anterior cruciate ligament of the knee. *Brain* 1996,119(Pt 5):1751-1762.

57. Vincler M, Maixner W, Vierck CJ, Light AR. Estrous cycle modulation of nociceptive behaviors elicited by electrical stimulation and formalin. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Jul-Aug;69(3-4):315-24.
58. Chen AC. Higher cortical modulation of pain perception in the human brain: Psychological determinant. *Neurosci Bull.* 2009 Oct;25(5):267-76.
59. M. C. Lee, A. Mouraux and G. D. Iannetti. Characterizing the Cortical Activity through Which Pain Emerges from Nociception. *J. Neurosci.*, June 17, 2009; 29 (24): 7909-7916.
60. Mouraux A, Guerit J, Plaghki L. Non phase locked electroencephalogram responses to CO₂ laser skin stimulations may reflect central interactions between A δ and C fibre afferent volleys. *Clinical neurophysiology* 2003; 114: 710-22.
61. A. Delorme and S. Makeig. "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial eeg dynamics including independent component analysis". *Journal of Neuroscience Methods*, 134 (2004), 9-21.
62. Makeig S, Bell AJ, Jung TP, Sejnowski TJ. Independent component analysis of electroencephalographic data. In Touretzky D, Mozer M, Hasselmo M, editors. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, 1996; 8: 145-51.
63. Jung TP, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Analyzing and Visualizing Single-trial Eventrelated Potentials. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, 1999; 11: 118- 24.
64. Jung TP, Makeig S, Humphries C, Lee TW, McKeown MJ, Iragui V, Sejnowski TJ. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 2000; 37: 163-78.
65. Nunez P. Electric Fields of the Brain: the Neurophysics of EEG. *New York: Wiley*, 1981; 484 p.
66. Salinas E, Sejnowski TJ (2001) Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2(8): 539-50.
67. Makeig S et al. Matlab Toolbox for analysis of electrophysiological data. <http://www.cnl.salk.edu/~scott/ica.html>, 1997.
68. Lee TW, Girolami M, Sejnowski TJ. Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian and supergaussian sources. *Neural Comput.*, 1999; 11: 417-41.
69. Fein G, Raz J, Brown FF, Merrin EL. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69: 5814.
70. Alarcon G, Binnie CD, Elwes RD, Polkey CE. Power spectrum an intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 326-37.

71. Quiroga RQ, García H, Rabinowicz A. Frequency evolution during toni-clonic seizures. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002; 42:323-31.
72. Faber J, Srutova L, Pilarova M, Vuckova Z, Bohmova D, Dobosova L. EEG spectrum as information carrier. *Sb Lek* 1999, 100: 191-204.
73. Zetterberg LH. Means and methods for processing of physiological signals with emphasis on EEG analysis. *Adv Biol Med Phys* 1977; 16: 41-91.
74. Etevenon P, Peron-Magnan P, Pidoux B, Rioux P, Verdeaux G, Deniker P. Fourier analysis, statistical analysis of amplitude and on-line quantification of the EEG. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1976; 6: 246-54.
75. Lannetti GD, Leandri M, Truini A, Zambreanu L, Cruccu G, Tracey I.
76. Truini A, Rossi P, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, De Lena C, Leandri M, Cruccu G. Excitability of the Adelta nociceptive pathways as assessed by the recovery cycle of laser evoked potentials in humans. *Exp Brain Res*. 2004 Mar;155(1):120-3.